

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1929-1930. — N° 141

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES INJECTIONS INTRAVEINEUSES
DE
CITRATE DE SOUDE
DANS LES ANÉMIES

*Travail du Laboratoire de Thérapeutique et de Pharmacologie
de la Faculté de Médecine (Professeur Jacques CARLES)
et des Services des Hôpitaux.*



THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 28 juillet 1930

PAR

Pierre-Fernand-Eugène-Étienne DERVILLÉE

INTERNE (MÉDAILLE D'OR) DES HÔPITAUX

LAURÉAT DES HÔPITAUX :

Médaille de Bronze 1923 ; Médaille d'Argent 1925 ;

Médaille d'Argent 1927 ; Médaille d'Argent 1929.

NÉ à BRUYÈRES (Vosges), le 10 août 1901.

Examineurs de la Thèse	{	MM. CARLES, professeur.....	{	Président
		GUYOT, professeur.....		Juges
		JEANNENEY, agrégé.....		
		DAMADE, agrégé.....		

BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1930

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1929-1930. — N° 141

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES INJECTIONS INTRAVEINEUSES
DE
CITRATE DE SOUDE
DANS LES ANÉMIES

*Travail du Laboratoire de Thérapeutique et de Pharmacologie
de la Faculté de Médecine (Professeur Jacques CARLES)
et des Services des Hôpitaux.*



THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 28 juillet 1930

PAR

Pierre-Fernand-Eugène-Étienne DERVILLÉE

INTERNE (MÉDAILLE D'OR) DES HÔPITAUX

LAURÉAT DES HÔPITAUX :

Médaille de Bronze 1923 ; Médaille d'Argent 1925 ;

Médaille d'Argent 1927 ; Médaille d'Argent 1929.

Né à BRUYÈRES (Vosges), le 10 août 1901.

Examineurs de la Thèse	{	MM. CARLES, professeur.....	Président
		GUYOT, professeur.....	Juges
		JEANNENEY, agrégé.....	
		DAMADE, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, PRINCETEAU, W. DUBREUILH,
RIVIÈRE, BARTHE, LE DANTEC.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	VERGER	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	CASSAET	Médecine expérimentale.....	MAURIAC.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
id.....	BÉGOUIN.	Clinique chirurq. infantile et orthopédie..	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales...	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants..	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DENIGÈS.
Anatomie.....	VILLEMEN.	Physique médicale et pharmaceutique....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.....	AUCHÉ.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	BELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	BELLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..	SELLIER.
Pharmacie.....	DUPOUY.		

MM DELAUNAY (Physiologie), MICHELEAU, LEURET, DUPÉRIÉ (Médecine générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	PAPIN.
Histologie.....	LACOSTE.	id.....	JEANNENEY.
Anatomie pathologique.....	MURATET.	id.....	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.	id.....	LOUBAT.
Médecine générale.....	GREYX.	Obstétrique.....	PERY.
id.....	N.	id.....	N.
id.....	AUBERTIN.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	DAMADE.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	PIÉCHAUD.	Pharmacie.....	GOLSE.
Maladies mentales.....	PERRENS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.	Puériculture.....	N.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Démonstrations et préparations pharmac.	N.
Accouchements.....	PERY.	Pharmacie chimique.....	GOLSE.
Ophtalmologie.....	CABANNES.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. MM. N.

Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle..... GOURDON

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

FERNAND DE LAGE DE LOMBRIERE

Ancien magistrat.

Qui restera toujours pour moi le symbole
de la loyauté et de l'honneur.

A LA MEMOIRE DE MA GRAND'MERE

A MON PERE — A MA MERE

Faible témoignage de ma reconnaissance
et de mon affection.

A MA FEMME

Témoignage de mon affectueuse ten-
dresse.

A MES BEAUX-PARENTS

Hommage de mon affectueuse recon-
naissance.

A MA TANTE
JEANNE DERVILLÉE

Témoignage de bien vive affection.

A MES BELLES-SŒURS — A MON BEAU-FRÈRE

Hommage de mon affection.

A MON ONCLE
LE DOCTEUR FRANÇOIS LEURET
*Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur.
Croix de guerre.*

Remerciements bien affectueux pour ses
conseils et ses utiles leçons.

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A MES MAÎTRES DE CONFÉRENCE D'INTERNAT

ET TOUR PARTICULIÈREMENT

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. DE GRAILLY
Médecin des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAUSSIMON
Médecin-Résident du Sanatorium Xavier-Arnoz.

A MES MAÎTRES DES HOPITAUX

STAGE 1919-1921.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VENOT (*in memoriam*).

MONSIEUR LE PROFESSEUR VERGER.

MONSIEUR LE DOCTEUR BOUSQUET.

EXTERNAT 1921-1925.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHARRIER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DÉNUCÉ (*in memoriam*).

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROCHER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR SABRAZÈS.

MONSIEUR LE DOCTEUR ROCAZ.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARLES.

INTERNAT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CREYX (1926).

MONSIEUR LE DOCTEUR BRINDEL (1927).

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDÉRODIAS (1928).

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARLES (1928-1929).

MONSIEUR LE PROFESSEUR VERGER (1929).

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEURET (1930).

A MONSIEUR LE DOCTEUR RETROUVEY

*Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux et de l'Institution nationale
des Sourdes-muettes,
Chevalier de la Légion d'honneur.
Croix de guerre.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHARRIER

*Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Chirurgien des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. PÉRY

*Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Accoucheur des Hôpitaux,
Chirurgien en chef de la Maternité,
Officier de l'Instruction publique.*

A MON MAITRE,

MONSIEUR LE DOCTEUR CREYX

*Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique,
Croix de guerre.*

Modeste hommage de ma respectueuse
reconnaissance pour l'intérêt qu'il m'a
toujours porté.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR J. ANDÉRODIAS

*Professeur à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Professeur de Clinique d'accouchements,
Accoucheur des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

Soyez assuré du plaisir que je pris à
vivre à vos côtés et à profiter des leçons
de votre remarquable expérience.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR ROCAZ

*Médecin honoraire des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

Témoignage de mon admiration profonde
pour le Maître dont je m'efforcerai tou-
jours de mettre à profit les admirables le-
çons de clinique infantile.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR SABRAZÈS

*Professeur d'Anatomie pathologique et de Microscopie clinique
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Correspondant national de l'Académie de Médecine et de la Société de Biologie,
Médecin-chef du Service de l'Hôpital d'isolement,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

MON CHER MAÎTRE,

Je n'oublierai jamais le sympathique accueil que vous m'avez réservé dans votre service, les conseils que vous m'avez donnés, fruit de votre expérience et de votre inépuisable érudition. Après une année passée à vos côtés, j'ai senti que, grâce à vos directives, mon orientation médicale se dessinait nettement et je vous en garde une profonde et respectueuse reconnaissance.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR VERGER

*Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

MON CHER MAÎTRE,

J'ai été séduit par l'attrait de votre enseignement, par votre sens clinique si avisé et surtout par cette largeur de vues qui donne tant d'intérêt à vos causeries cliniques au lit du malade, leçons de séméiologie simples, vivantes, et de la plus grande utilité pratique. Laissez-moi vous remercier respectueusement de l'accueil si sympathique et si bienveillant que vous m'avez réservé dans votre service et dans votre laboratoire.

A MON BEAU-PERE *

Maître et Chef de service

MONSIEUR LE DOCTEUR E. LEURET

*Professeur à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Médecin-chef du Sanatorium Xavier-Arnozan,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

MON CHER PÈRE,

Depuis ces quelques mois où j'ai l'honneur et la joie d'être attaché à votre service comme interne et de suivre de près vos beaux travaux, je ne suis pas sans apprécier chaque jour davantage la bonté de votre cœur, votre haute conscience professionnelle, l'activité inlassable de votre énergie toujours prête à s'exercer dans quelque domaine nouveau, la gaieté et le charme de votre esprit.

Au seuil de ma carrière professionnelle, je me sens à la fois fier et heureux de pouvoir profiter de votre enseignement, de votre expérience et de vous aider de mon mieux dans la réalisation de votre grande et noble tâche, certain de trouver en vous le guide le plus affectueux en même temps qu'un perpétuel exemple d'honneur et de dévouement.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES CARLES

*Professeur de Thérapeutique et de Pathologie générales à la Faculté de Médecine
de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de l'Instruction publique.*

MON CHER MAÎTRE,

Je n'oublierai jamais l'accueil si bienveillant que vous m'avez fait dans votre service, où j'ai rempli successivement les fonctions d'externe, puis d'interne. Vos leçons cliniques au lit du malade m'ont séduit par leurs belles qualités de simplicité, de clarté et de précision. J'ai aussi admiré bien des fois votre constant souci d'une thérapeutique raisonnée ayant toujours en vue et l'intérêt général du malade et le soulagement immédiat de sa misère.

En mettant si gracieusement à ma disposition votre laboratoire de la Faculté, vous m'avez révélé tout un monde inconnu pour moi jusqu'alors : l'expérimentation. A vos éminentes qualités de clinicien et de thérapeute averti, vous joignez en effet le goût de la recherche scientifique, et grâce à vous j'ai compris que, dans ce domaine d'études si captivantes, si variées, mais parfois si ingrates, la ténacité finissait par triompher de tous les obstacles et que souvent l'insuccès d'un jour paraît le succès du lendemain.

Le très grand honneur que vous me faites aujourd'hui de présider cette thèse après m'en avoir inspiré le sujet comme mémoire de médaille d'or est pour moi la plus agréable des récompenses.

Puisse ce travail être un modeste hommage de mon admiration pour vous et de mon respectueux attachement.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

INJECTIONS INTRA VEINEUSES DE CITRATE DE SOUDE

DANS LES ANÉMIES

AVANT-PROPOS

Depuis quelques années, la thérapeutique dirigée contre les anémies a pris un essor vraiment prodigieux. La vieille médication classique aux indications précises et nettement déterminées a été véritablement débordée par le flot des acquisitions nouvelles. Le succès répondit aux espérances, à tel point que dans un certain nombre de syndromes dits « pernicioeux », au pronostic des plus réservés, les cliniciens eurent la joie d'assister à de véritables résurrections. A l'heure actuelle, la technique de WHIPPLE et celle des petites transfusions sanguines semblent donc, pour les formes particulièrement graves, deux méthodes idéales qu'il devient difficile de ne pas appliquer et même fréquemment de ne pas associer.

Malgré la faveur des plus justifiées dont jouissent ces nouveaux procédés, les recherches se multiplient; un certain nombre de médicaments sont à l'étude. Nous nous occuperons ici d'un des derniers qui ont été proposés et dont l'emploi nous

a paru des plus pratiques et des plus rationnels. En 1923, dans une communication à l'Académie de médecine, à la date du 27 décembre, le Docteur NORMET, médecin principal des troupes coloniales, proposait de traiter les anémies graves par le citrate de soude en injections intraveineuses. Depuis cette communication initiale, l'auteur a multiplié ses recherches et a obtenu dans un grand nombre de cas les résultats les plus encourageants. Il a semblé à M. le Professeur CARLES qu'une méthode si séduisante par sa simplicité et ses heureux effets méritait d'être prise en considération, et c'est pourquoi il nous a conseillé d'étudier personnellement l'action du citrate de soude sur les divers syndromes anémiques.

Nous nous sommes adressé à des anémies diverses, aussi bien symptomatiques que cryptogénétiques, mais toujours nettement médicales (nous avons préféré laisser de côté les anémies aiguës d'ordre chirurgical). Par ailleurs, nous avons voulu, tout en envisageant principalement le point de vue clinique, apporter ici une contribution expérimentale, dans la mesure même où l'expérimentation pouvait nous donner des indications que nous n'osions demander à la clinique humaine.

Nous tenons à remercier respectueusement notre Maître de nous avoir confié ce travail, de s'y être intéressé avec bienveillance et d'avoir mis à notre disposition son Laboratoire de thérapeutique où nous avons pu réaliser la partie expérimentale de notre tâche.

EXPOSE DU PLAN DE CE TRAVAIL

Nos recherches personnelles sont divisées, ainsi que nous venons de l'indiquer, en deux parties fondamentales : données expérimentales et données cliniques. Mais auparavant, nous avons cru devoir rappeler quelques considérations générales sur le citrate de soude, sur l'emploi de ce médicament en thérapeutique et sur l'historique de la question.

Ce travail comprendra cinq chapitres :

Dans le premier, nous envisagerons le citrate de soude au point de vue général et nous insisterons tout particulièrement sur l'administration de ce sel par voie intraveineuse.

Le second chapitre sera réservé à l'énoncé des travaux du Docteur NORMET; nous passerons en revue ses recherches, ses hypothèses, ses conclusions.

Avec le troisième chapitre, nous aborderons l'étude de nos recherches personnelles et nous donnerons un compte rendu détaillé de notre expérimentation.

Le quatrième chapitre sera consacré à nos observations cliniques; ces dernières seront groupées d'après les différents types d'anémies que nous aurons été appelés à traiter. Après avoir indiqué notre technique personnelle et les résultats obtenus, nous nous efforcerons, en manière de conclusion, de dégager une vue d'ensemble de ces diverses recherches. Ce sera l'objet du cinquième et dernier chapitre.

MM. les Chefs de service ont eu l'amabilité de nous indiquer, dans leurs salles respectives, les malades susceptibles d'être améliorés par notre thérapeutique; ils nous ont autorisé à les suivre, à faire pratiquer sur eux les divers examens de laboratoire et à leur appliquer notre médication sous le contrôle incessant de l'hématologie. Nous les en remercions bien vivement, ainsi que nos camarades internes, qui ont bien voulu nous aider et faciliter notre tâche.

CHAPITRE PREMIER

LE CITRATE DE SOUDE EN THERAPEUTIQUE ET SON ADMINISTRATION PAR VOIE INTRAVEINEUSE

GÉNÉRALITÉS.

Le citrate de soude est essentiellement le type du médicament moderne. C'est, en effet, un nouveau venu dans la thérapeutique médicale où il a fait son apparition au cours de la Grande Guerre. Depuis cette bruyante entrée en scène, qui souleva des polémiques ardentes au sujet de la transfusion sanguine, il a réussi à conquérir en quelques années une place importante, et qui paraît assurée, en clinique thérapeutique.

Il ne figure pas encore au Codex français.

La Pharmacopée américaine de 1906 avait inscrit comme officinal le sel à 5,5 molécules d'eau; mais ce dernier étant efflorescent et perdant avec la plus grande facilité son eau de cristallisation, elle a adopté en 1916 le sel à 2 molécules d'eau qui demeure plus stable : c'est celui que nous avons employé au cours de nos recherches. C'est un citrate trisodique dont voici la formule :

$(C_6H_5O_7) Na_3 \cdot 2H_2O$. Sel alcalin, très soluble dans l'eau, où il ne produit aucun précipité, il se présente sous la forme de petits cristaux ou comme une poudre blanche cristalline de saveur saline. Ce sel est un dérivé de l'acide citrique obtenu à partir de cet acide et du bicarbonate de soude.

VOIES D'INTRODUCTION DANS L'ORGANISME.

Nous devons passer rapidement sur les différents modes d'administration de ce médicament, la voie intraveineuse exceptée.

Nous ne ferons que mentionner l'emploi du citrate de soude :

par voie buccale (purgatif, traitement des dyspepsies diverses);

par voie intramusculaire, où il est utilisé comme hémostatique concurremment à la voie intraveineuse;

par voie intrapleurale, où des auteurs l'ont préconisé dans le traitement de certaines pleurésies purulentes.

Nous laissons de côté la *voie sous-cutanée* douloureuse et inapplicable.

Ce qui nous intéresse ici, c'est la *voie intraveineuse*, voie de choix pour ce médicament, et dont l'étude a donné naissance à tant de travaux en apparence contradictoires.

L'action du citrate de soude sur le sang.

Bien avant l'ère clinique qui date de 1914, il y a eu pour le citrate de soude une ère de laboratoire où son action sur le sang a été méticuleusement étudiée. Au seuil de notre siècle, il suffit de rappeler les remarquables travaux d'ARTHUS (1901-1902) et de PEKELHARING, qui ont montré que le citrate de soude immobilisait chimiquement le calcium du sang sans former de précipité, puis les recherches de SABATTANI relatives à l'intervention des « ions » calcium. Dès cette époque, le citrate de soude est utilisé comme agent anticoagulant *in vitro*, l'incoagulabilité du sang citraté étant due à un état spécial de ses molécules calciques (l'addition de calcium neuf rend au sang la faculté de coaguler). SABATTANI avait nettement montré, par des expériences *in vitro* et *in vivo* chez l'animal intact et sur les organes et tissus isolés, qu'entre le calcium et le citrate de soude il

existe une action antagoniste, générale, bilatérale, complète, pouvant se répéter plusieurs fois de suite. Cette action fut bien mise en évidence par de nombreuses recherches (LAUNOY, BUSQUET et PACHON, NAGEOTTE).

Le véritable début de l'ère clinique du citrate de soude date de 1914. Il intervient, dès lors, pour une large part dans tous les problèmes posés par la transfusion sanguine. Son action anticoagulante fut mise à profit la première fois par LUIS AGOTE (de Buenos-Ayres); cet auteur fit, en novembre 1914, la première transfusion de sang citraté chez une femme présentant une hémorragie obstétricale; presque en même temps, HUSTIN (de Bruxelles) avait proposé un procédé de transfusion sanguine citratée-glucosée. En janvier 1915, LEWISOHN (de New-York) publie ses premières recherches (qui ne furent connues en France qu'après la guerre). En France, HÉDON et JEANBRAU, après de mémorables recherches hématologiques poursuivies sans relâche, parvenaient à mettre sur pied, en pleine guerre, leur magistrale technique de transfusion sanguine citratée. En mai 1917, la première transfusion était tentée en France d'après les données de ces auteurs. Ce n'est qu'en 1918 que parurent les travaux de LEWISOHN. On put, dès lors, faire une synthèse de toutes ces recherches, et après la guerre, le nombre des techniques de transfusion se multiplia en France et à l'étranger.

La mise en œuvre de ce nouveau procédé, destiné à renouveler toute la thérapeutique des hémorragies chirurgicales, avait nécessité une étude approfondie de l'action particulière du citrate de soude sur le sang. Ce qui préoccupait alors les cliniciens dans l'administration intraveineuse de ce nouveau médicament, c'était moins son action *in vitro*, surabondamment démontrée, que son action *in vivo*, qui demeurait toujours singulièrement obscure et difficile à préciser. Ces préoccupations sur « le devenir du citrate de soude dans l'organisme », bien résumées dans un travail du Professeur GUYOT sur la transfusion sanguine (*Journal de médecine de Bordeaux*, mai 1918), étaient de plusieurs ordres :

- 1° Quelle est l'action du citrate de soude sur les éléments figurés du sang ?
- 2° Son action sur la coagulation *in vivo* ?
- 3° Sur les substances en solution dans le plasma ?
- 4° Sur l'organisme en général ? (possibilité d'effets toxiques).

C'est autour de ces quatre points que vont graviter toutes les recherches contemporaines sur le citrate de soude. Recherches délicates, souvent contradictoires, et qui, à plusieurs reprises, ont jeté un certain trouble dans les esprits, mais dont les résultats ont été plutôt heureux dans l'ensemble, puisqu'ils ont abouti à une utilisation plus large et plus raisonnée de ce médicament. Nous allons résumer aussi brièvement que possible ces recherches modernes où physiologistes et transfuseurs sont loin d'être d'accord.

1° Action du citrate de soude sur les éléments figurés du sang. La question du sang citraté.

De nombreux adversaires de la transfusion citratée ont basé leurs objections sur les altérations produites par le citrate de soude sur les éléments figurés du sang : globules rouges, globules blancs et globulins.

GLOBULES ROUGES. — Une étude approfondie de la question fut faite pendant la guerre (1916-1917) par le médecin-major GIRAUD, chef de laboratoire de l'ambulance du Professeur JEAN-BRAU. Pour cet auteur, les hématies du sang citraté ne sont guère altérées dans leur forme. A peine note-t-on, pour le sang reçu dans une solution de citrate à 5 p. 100 et abandonné à lui-même pendant vingt-quatre heures, des modifications globulaires très légères consistant en un aspect bosselé sans crénelures marquées. Quand le mélange du sang avec la solution de citrate est fait suivant la technique ordinaire de la transfusion (solution de citrate au 1/10^e), 2 à 3 p. 100 des hématies présentent des craquelures ou fissures en forme d'étoile qui seraient définitives. GIRAUD et CHATON (de Besançon) ont insisté

sur la question de l'isotonie ou de l'hypertonie des solutions. Pour CHATON, l'un des précurseurs du sérum citraté destiné à remplacer le sérum chirurgical classique, la solution de citrate isotonique au sérum humain est de 3,8 p. 100 environ, mais on peut sans inconvénient employer des solutions hypertoniques. HÉDON préconisait pour la transfusion la solution à 4 p. 100, qui est la plus voisine de l'isotonie. LEWISOHN employait une solution hypotonique à 2 p. 100. JEANBRAU a adopté, à la suite de STANSFELD, la solution à 10 p. 100, nettement hypertonique. Pour HÉDON et GIRAUD, cette question de l'isotonie ou de l'hypertonie est d'un intérêt secondaire en pratique : les solutions hypertoniques n'ont point d'action nocive sur les globules rouges, étant donné qu'elles sont employées en quantité relativement faible par rapport à la masse de sang et mélangées très rapidement avec celle-ci. Ce ne serait que si l'on employait des solutions très hypotoniques que l'on aurait à se préoccuper d'une action nocive hémolytique sur les premiers globules qui prendraient contact avec la solution.

Mais la question d'isotonie n'est pas la seule à intervenir; il faut aussi réaliser une condition d'iso-viscosité. A cet effet, PEYTON, ROUS et TURNER ont proposé un sérum glycosé citraté où les globules rouges ne subissaient aucune altération. Avant eux, HUSTIN avait réalisé un milieu conservateur pour le sang en additionnant de citrate de soude une solution isotonique de glucose.

De nombreuses critiques furent formulées; elles vinrent d'Amérique où une réaction se produisit très rapidement contre la transfusion citratée. Avec le mémoire capital de BERNHEIM (de Baltimore) (1921), avec les travaux de DRINKER et BRITTINGHAM et de UNGER (1922), la plus grande fragilité globulaire fut démontrée *in vitro*, et les auteurs en conclurent qu'elle devait s'accuser dans l'organisme du transfusé surtout quand il s'agissait d'une maladie à caractère hémolytique. Comparant le sang citraté avec le sang pur, DOGLIOTTI constatait que la durée de survie des hématies transfusées était notablement plus courte avec le sang citraté.

Au Congrès français de Montpellier, en 1929, le Professeur HÉDON, étudiant la transfusion du sang citraté dans la thérapeutique des anémies, maintient ses premières affirmations : l'altération des globules rouges et l'augmentation de leur fragilité paraissent avoir été exagérées par les différents auteurs. Quant à la durée de survie des hématies transfusées, elle est variable suivant les cas, que le sang ait été citraté ou non (HÉDON a pu conserver du sang citraté pendant huit jours à une température voisine de 0 degré).

GLOBULES BLANCS. — Les mêmes auteurs, de part et d'autre, ont étudié l'action du citrate de soude sur les globules blancs. Pour les uns, ces globules auraient leurs fonctions altérées; d'après UNGER, leur pouvoir phagocytaire serait diminué. Pour BOND, (1919), la destruction des hématies serait très toxique pour les leucocytes *in vitro*; l'auteur en conclut que si, au cours de la transfusion citratée, il y a quelque traumatisme des globules rouges, les leucocytes peuvent être gravement lésés. Pour DOAN, le plasma citraté lui-même n'est pas nocif pour les globules blancs, mais si le sang contient un facteur leucotoxique, le citrate accroît notablement l'effet désintégratif.

D'autres auteurs n'ont pu vérifier ni l'altération des globules blancs, ni la diminution de leur pouvoir phagocytaire (PEYTON, ROUS et TURNER, MELLON, HASTINGS, COSAY). MANOUKHINE et Mlle CONDAT, étudiant la fragilité leucocytaire, ont admis qu'aucun effet leuconocif ne se produisait jusqu'au taux de 4 p. 100.

GLOBULINS. — Les avis sont encore partagés. ACHARD et AYNARD (1908) avancent que les globulins ne sont pas détruits par le citrate même en solution hypertonique. Il y a bien des agents, comme la peptone, qui agglutinent les globulins, mais point le citrate, et précisément la peptone n'agglutine plus en présence du citrate. Pour BAEHR et ROSENTHAL, le citrate de soude agit sur les globulins en amenant leur destruction avec libération consécutive d'une substance activant la coagulation. GRATIA (1917), qui condamne la transfusion du sang citraté, invoque notamment l'agglutination des globulins par les citra-

tes alcalins. Pour BERNHEIM, DRINKER et BRITTINGHAM, les plaquettes sanguines seraient notablement altérées par le citrate de soude. Là encore, comme pour les globules rouges et comme pour les leucocytes, il semble que la concentration de la solution entre en jeu.

L'accord est donc loin d'être fait. Après avoir perdu du terrain, la transfusion citratée est de nouveau défendue et plus d'un auteur a fait sienne la conception du Professeur JEANBRAU : « La manière dont le sang citraté se comporte tant *in vivo* que *in vitro* prouve que les éléments figurés restent vivants et conservent leur valeur fonctionnelle. »

2° Action du citrate de soude sur la coagulation *in vivo*.

Nous connaissons l'action anticoagulante du citrate de soude *in vitro*. Les auteurs se sont tout d'abord demandé si cette propriété n'était pas susceptible de se manifester dans une certaine mesure *in vivo*. En d'autres termes, la transfusion sanguine citratée ne risque-t-elle pas de transformer l'hémorragié en hémophile? A ce point de vue, l'accord est unanime; jamais il n'a été observé d'hémorragie secondaire à la suite d'injection de citrate pratiquée dans ces conditions. Le temps de coagulation n'est pas modifié chez les transfusés. Le sang citraté une fois introduit dans les vaisseaux, retrouve des conditions qui lui enlèvent son incoagulabilité, car il se mélange avec le sang restant dans les vaisseaux dont les sels de calcium rétablissent dans toute la masse une teneur en calcium actif suffisante pour la coagulation. Comme dit DAGORNE, il faut bien distinguer les faits de coagulation *in vitro* et *in vivo*.

Il s'agit là de sang citraté, mais en ce qui concerne l'emploi de solutions pures de citrate de soude, la thérapeutique moderne nous offre, au point de vue de l'administration intra-veineuse de ces solutions, le plus curieux des paradoxes. D'une part, à la suite de CHANTEMESSE, le citrate de soude est utilisé comme anticoagulant (TROISIER et RAVINA, en 1924, l'emploient dans les thromboses veineuses et la maladie de Buerger); d'autre part, vers la même époque (1922), deux chirurgiens

de New-York, NEUBOF et HIRSCHFELD le préconisent à dose concentrée comme agent hémostatique. D'après ces auteurs, chez les sujets atteints d'hémorragies diverses, les injections intramusculaires de citrate abrègent notablement le temps de coagulation et le temps de saignement, l'effet hémostatique se maintenant pendant vingt-quatre heures. Maurice RENAUD et JUGE (1924) préconisent la voie intraveineuse bien préférable à la voie intramusculaire et ne trouvent aucun changement du temps de saignement ni du temps de coagulation; l'action hémostatique serait due à des phénomènes vaso-moteurs. ROSENTHAL et BAEHR notent une diminution du temps de coagulation par suite d'une action sur les globulins. Pour ROSENTHAL, l'action coagulante ou anticoagulante du citrate de soude résulte d'une différence de dilution. GOIA et PÉTRI (1927) utilisent aussi le citrate de soude comme hémostatique; ils trouvent les modifications suivantes :

Temps de coagulation : prolongé immédiatement après l'injection, puis diminué au bout de quinze minutes.

Temps de saignement : n'est pas modifié, mais les gouttes de sang qui s'écoulent sont beaucoup plus volumineuses, puis un arrêt brusque se produit.

POUR BERSON (1927), il n'y a pas de modification du temps de saignement ni du temps de coagulation.

Les résultats des recherches expérimentales ne sont pas plus concordants. HÉDON avait étudié sur le lapin saigné et réinjecté avec du sang citraté les modifications de la coagulabilité avant et après l'injection : il avait constaté une augmentation du temps de coagulation. LEWISOHN, expérimentant chez le chien, constatait, au contraire, une diminution. Il s'agissait probablement de modifications de la coagulabilité consécutive à l'hémorragie et tout à fait indépendantes de l'injection de citrate.

Nous n'insisterons pas davantage sur la pathogénie encore inconnue de cette action hémostatique et nous synthétiserons ainsi ces diverses études cliniques et expérimentales : action

complexe du citrate de soude sur la coagulation *in vivo*; nulle pour certains, variable pour d'autres, selon que le sel est employé en solution étendue ou concentrée.

3° Action du citrate de soude sur les substances en dissolution dans le plasma.

UNGER et PINARDI ont noté l'influence néfaste du citrate de soude sur les différentes substances du plasma : réduction marquée du pouvoir bactéricide, de l'index opsonique et de l'action du complément. DOGLIOTTI pense que les altérations plasmatiques sont constantes et responsables des accidents de la transfusion; ces modifications donneraient au sang citraté les propriétés stimulantes du sérum. BÉCART, JUBÉ, TZANCK concluent aussi en faveur d'altérations du plasma.

Par contre, de nombreux auteurs contestent ces faits; loin de constater une réduction du pouvoir bactéricide, WALSH et HARMSWORTH (1926) ont constaté que le citrate était inhibiteur pour le développement du staphylocoque dans le sang. On s'est demandé, et c'est TUFFIER qui a le premier formulé cette objection, si le citrate de soude n'avait pas une action défavorable sur le produit des glandes à sécrétions internes (parathyroïde, thyroïde, hypophyse, surrénales) dont l'action est d'une importance primordiale. On a répondu très judicieusement que le citrate de soude ne constituait pas un liquide aphysiologique, étant donné qu'on en décelait la présence dans le lait de femme.

Le problème est donc loin d'être résolu; il convient d'ailleurs d'en reconnaître toute la difficulté.

4° Action du citrate de soude sur l'organisme. La question de la toxicité du citrate de soude.

Ici, nous nous trouvons sur un terrain plus clinique et, partant, plus stable, et cependant les auteurs sont encore loin d'être d'accord. Nous nous devons d'insister tout particuliè-

rement sur ce point, capital pour nous, au cours de cette étude et qui a été l'objet de nos recherches personnelles.

L'expérimentation et les données de la clinique humaine ont permis de bien analyser les divers symptômes du « choc citraté ».

Expérimentation.

Ce fut SABATTANI, dont le nom est toujours prononcé à l'origine de tous les travaux sur le citrate de soude, qui expérimenta le premier la toxicité de ce médicament.

Il s'adressa au lapin, chez lequel il réalisa les trois expériences suivantes :

Chez un premier lapin, injection dans la veine de l'oreille d'une solution de citrate à 4 p. 100. La mort se produit pour une dose de 0 g. 80 environ.

Chez un second lapin, injection d'une solution beaucoup plus concentrée (10 p. 100), additionnée de chlorure de calcium; dans ces conditions, aucun phénomène d'intoxication ne se produit, même si l'on dépasse la dose mortelle.

Chez un troisième lapin, injection de la dose mortelle de citrate, et au moment où l'animal commence à présenter les signes d'intoxication, deuxième injection très rapide de chlorure de calcium à 1 ou 2 p. 100.

Cette expérience est une des plus belles que l'on puisse citer comme type d'intoxication et de désintoxication immédiate par des agents chimiques antagonistes.

D'après SABATTANI, il suffit de 0 g. 10 de CaCl_2 pour annuler la toxicité de 1 gramme de citrate.

Si la dose de citrate n'est pas trop élevée, le calcium du sang et des humeurs « couvre les frais », mais si elle est trop élevée, le calcium des centres nerveux intervient, et cette décalcification des centres nerveux est suivie d'accidents tétaniques entraînant la mort. Le citrate est toxique à la manière des sels décalcifiants; sa toxicité est abolie par l'addition d'un sel de calcium.

SABATTANI signalait ainsi le danger et le remède et expliquait

en même temps le mécanisme de l'action toxique. On n'a rien ajouté à ces beaux travaux, sinon de nouvelles expériences de confirmation.

De son côté, LEWISOHN (1915) faisait des injections intraveineuses de citrate de soude chez le chien et déterminait la dose mortelle pour cet animal : 1 g. 50 pour un chien de 44 livres.

SALANT et WISE (1916) opéraient sur de nombreux animaux et apportaient les conclusions suivantes : la dose toxique mortelle, qui varie d'ailleurs suivant la rapidité de l'injection dans la veine, est de 0 g. 4 à 1 g. 6 par kilo approximativement, mais environ 70 milligrammes peuvent produire des symptômes d'intoxication.

HÉDON (1917) reprend les expériences de SABATTANI sur le lapin et les complète : l'action est beaucoup moins toxique lorsque les solutions sont plus diluées; avec des solutions à 4 p. 100 et en injectant lentement, on peut largement dépasser la dose de 0 g. 30 de citrate sans tuer l'animal. L'antagonisme entre le citrate et les sels de calcium, qui explique les modifications de la coagulation, permet aussi de préciser le mécanisme de l'action toxique.

PANISSET et VERGE (1922 à 1925) font à nouveau l'étude de la toxicité du citrate de soude chez différents animaux : chez le cheval, le bœuf, le chien.

a). Chez les grandes espèces (bœuf, cheval), l'inoculation intraveineuse de 25 grammes de citrate dans 250 cc. de sérum physiologique déclenche presque sûrement des phénomènes d'intoxication : il s'agit d'un choc brutal, violent, qui s'apaise très vite sans laisser de traces et qui ne présente jamais les troubles du choc anaphylactique vrai; à la fin de l'injection, l'animal chancelle et tombe. Surviennent alors des phénomènes d'excitation cérébrale : cris, troubles locomoteurs, accélération du pouls et de la respiration; en moins d'une heure cette excitation disparaît et le sujet redevient normal.

Si la dose de citrate injectée n'a pas dépassé 10 grammes, simple accélération respiratoire.

b) Chez le chien, l'injection étant faite dans la saphène ex-

terne, le seuil toxique débute à 0 g. 25 de citrate par kilo de poids d'animal. Un chien de 7 kilos, auquel les auteurs injectèrent 3 grammes de citrate, présenta les phénomènes suivants : cris et plaintes, impossibilité de la station debout par tétanisation violente de tous les groupes musculaires, convulsions, dyspnée, salivation. Peu à peu, ces phénomènes se dissipent, l'animal se relève, présente une démarche ébrieuse, puis semble absolument remis. On ne note pas de fièvre.

Pour ces auteurs, la vitesse de l'injection ne joue aucun rôle. Il s'agit évidemment d'un choc hémoclasique comme en témoignent le début brusque des symptômes, leur disparition rapide, l'intensité extrême des troubles observés, qui font craindre à chaque instant une issue fatale. Quant à la pathogénie, les expérimentateurs reconnaissent que c'est le domaine de l'hypothèse : il est possible que, le citrate de soude immobilisant dès son arrivée dans la grande circulation les lésions calciques du sang circulant et des tissus, il s'ensuive un trouble subit dans l'équilibre colloïdal des plasmas. L'injection intraveineuse de chlorure de calcium permet d'ailleurs de pallier à tous ces accidents.

TZANCK (1923), impressionné par les articles pessimistes des auteurs américains adversaires de la transfusion, réalise une série d'expériences dans le laboratoire du Professeur GOSSET. Il montre que l'injection intracardiaque de citrate de soude tue immédiatement le cobaye à la dose de 1 centigramme par kilo. L'injection intracardiaque ou intraveineuse de citrate de soude tue immédiatement le lapin à la dose de 0 gr. 10 par kilo. Chez le chien, il faut 0 g. 15 à 0 g. 20 par kilo pour obtenir une dose mortelle.

A la suite de MAURICE RENAUD, un certain nombre d'auteurs voient dans ces phénomènes un témoignage irrécusable de l'excitation du système nerveux sympathique (c'est cette excitation, d'ailleurs, qui agirait sur la vaso-dilatation des capillaires et des petits vaisseaux et expliquerait le rôle hémostatique du médicament).

GOIA et PÉTRI injectent du citrate de soude dans la veine

auriculaire du lapin. A partir de 0 g. 30, ils déterminent un choc en tout point pareil au choc anaphylactique : contractions musculaires généralisées suivies, quelques minutes après, de convulsions tonico-cloniques, dyspnée, cyanose. Quelquefois l'animal succombe; dans la majorité des cas, il revient à l'état normal. Les auteurs ont noté les modifications sanguines survenant au moment des accidents : ce sont celles du tableau du choc anaphylactique et colloïdoclasique : diminution des globulins, leucopénie transitoire, modifications de la coagulabilité sanguine, chute de la tension artérielle. En expérimentant sur le lapin, GOIA et PÉTRI ont vu que cette diminution périphérique des globules blancs et des globulins répondait à une augmentation centrale de ces mêmes éléments, suivant une loi de balancement, un changement de répartition dans le système vasculaire, qui évidemment éveille l'idée d'une action sur le système vaso-moteur (théorie vaso-motrice de RENAUD).

CLINIQUE.

Que va nous donner maintenant la clinique humaine? Quelle est la dose toxique pour l'homme, celle par conséquent que l'on ne doit jamais atteindre? HÉDON admettait que si pour un lapin de 2 kilos, la dose de 0 g. 50 est déjà toxique, un homme de 60 kilos aurait des accidents avec 15 grammes. Il faut donc, pour observer chez l'homme des accidents de choc inquiétants, dépasser la dose de 10 grammes, ce que l'on observe assez rarement. Les petites doses injectées au cours de la transfusion citratée ne peuvent pas à elles seules expliquer les accidents qui ont été observés dans certains cas. Il y a, d'ailleurs, pour ROSENTHAL, une différence fondamentale entre le sang citraté où les affinités chimiques du citrate ont été comblées et la solution aqueuse citratée avide de satisfaire ses affinités. Les auteurs qui ont pratiqué chez l'homme des injections intraveineuses de citrate de soude à dose variant entre 2 grammes et 8 grammes et en solution concentrée à 30 p. 100 (Maurice RENAUD, JUGE, CHEINISSE, HURPY, TROISIER, GOIA et

PÉTRI, TZOVARU et MAVRODIN, Anselme SCHWARTZ, MICHON) ont tous signalé la possibilité de certains troubles, sans être d'ailleurs du même avis sur la pathogénie de ces manifestations toxiques.

Ces symptômes sont les suivants : à la fin ou au cours même de l'injection, angoisse, sensation de malaise, sécheresse de la muqueuse buccale, accélération du pouls, modification de la tension artérielle, ascension thermique, vomissements, secousses électriques au niveau des membres; ces manifestations sont habituellement de peu de durée et sans gravité. D'ailleurs, après l'administration de citrate, il n'existe aucune accumulation ni sensibilisation du médicament; une seconde injection peut être pratiquée à un intervalle quelconque de la première (BERSON). Cependant, on signale dans la littérature médicale des accidents plus graves. Un cas mortel a été relaté par le Docteur RAMOND et a fait l'objet d'un article de Ch. FIESSINGER sur les abus des injections intraveineuses. Il s'agissait d'une vieille malade de 68 ans, artérioscléreuse, présentant une gangrène du membre inférieur et chez laquelle on pratiqua à deux jours d'intervalle deux injections intraveineuses de citrate de soude à 30 p. 100 à la dose de 6 grammes par injection. La première injection fut suivie d'un malaise et la seconde de la mort brusque.

On a proposé l'emploi de divers médicaments susceptibles de remédier à ces accidents de choc. Depuis longtemps, un certain nombre d'auteurs ont préconisé le chlorure de calcium, soit séparément, soit associé au citrate de soude. Dans la formule hémostatique de RENAUD intervient un hypotenseur : le chlorure de magnésium, destiné à lutter contre l'élévation de la tension artérielle qui se produit au moment de l'injection concentrée. Nous verrons dans le chapitre suivant la technique « antishock » proposée par NORMET et adoptée par LERICHE (de Joigny) dans une modalité de traitement médical du cancer.

Disons pour terminer que le choc citraté en clinique humaine reste un accident rare, bénin dans la grande majorité des cas,

dû vraisemblablement à une action conjuguée de rupture de l'équilibre colloïdal et d'excitation du sympathique. Pour RENAUD, les petits troubles observés chez certains sujets doivent être considérés dans une large mesure comme la rançon de l'efficacité du médicament.

CHAPITRE II

L'UTILISATION DU CITRATE DE SOUDE EN INJECTIONS INTRAVEINEUSES DANS LES ANEMIES LA METHODE DE NORMET ET L'INTERPRETATION DE SES RESULTATS PAR L'AUTEUR

L'idée d'employer les injections intraveineuses de citrate de soude dans les cas d'insuffisance de l'hématopoïèse est due au Docteur NORMET. L'étude des modifications du sang résultant de l'introduction de ce médicament dans l'organisme lui fit conclure dès 1920 à une action morphogène du citrate.

Expériences de 1920.

(Communication du 24 février.)

A l'Institut Pasteur et à l'Hôpital Boucicaut, en présence du Professeur LETULLE, NORMET pratiquait des injections intraveineuses de citrate de soude à un lot de lapins et de cobayes, et réalisait les trois séries d'expériences suivantes :

PREMIÈRE EXPÉRIENCE. — Injection intraveineuse à un lapin ou à un cobaye de citrate de soude en solution à 1/100^e à la dose de 0 g. 15 par kilo d'animal (il s'agit là d'une solution nettement hypotonique). L'examen du sang, pratiqué à plusieurs reprises et à quelques minutes d'intervalle, révèle après coloration au biéosinate de Tribondeau, l'apparition d'hématies nucléées, normoblastes à protoplasma acidophile, et une augmentation du nombre des éosinophiles.

L'auteur se demande si ces éléments prennent naissance dans le

sang circulant aux dépens des mononucléaires ou bien s'ils proviennent de la moelle osseuse.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE (*in vitro*). — L'auteur se place dans des conditions telles que la moelle osseuse ne peut plus intervenir. Il fait au lapin une injection intraveineuse mortelle de citrate de soude (15 cc. de la solution au 1/10^e); il prélève le sang du cœur, le met à l'étuve à 38 degrés dans un tube à essais et étudie *in vitro* l'évolution de ce liquide, qui ne contient certainement pas de cellules provenant de la moelle osseuse. Une heure après le prélèvement, apparition des normoblastes, puis, dans les heures qui suivent, des éosinophiles et d'un grand nombre de globulins qui s'échappent des globules blancs; parmi ces globulins, certains ont une très grande taille et atteignent les dimensions d'une hématie. La présence de globulins géants est en droit de faire penser à la possibilité pour ces éléments de donner naissance à des normoblastes.

TROISIÈME EXPÉRIENCE (*in vitro*). — On saigne à blanc un cobaye de 600 à 700 grammes; à l'aide d'une canule en métal, on injecte dans son péritoine 6 à 7 cc. de la solution de citrate au 1/100^e. Au bout de cinq minutes, on recueille par la canule laissée en place 1 cc. de liquide péritonéal, qui contient à ce moment (après examen d'un liquide témoin) un grand nombre de mononucléaires et de lymphocytes.

Le tube est mis à l'étuve, et l'on fait des prélèvements successifs. Au bout d'une heure, les éléments leucocytaires s'entourent d'une couronne de petites masses arrondies, basophiles, qui ne sont autres que les plaquettes sanguines d'Aynaud, puis apparaissent de très nombreux globulins (ce sont les noyaux des leucocytes qui se transforment en ces éléments). Finalement, le globulins se multiplient, s'accroissent, deviennent des microblastes; on compte aussi de nombreux éosinophiles. De la sixième à la douzième heure, apparition de normoblastes.

CONCLUSIONS.

NORMET conclut à cette époque : le globule blanc mononucléaire, élément peu différencié du mésoderme embryonnaire, est capable de produire directement ou par l'intermédiaire du

globulin des éosinophiles et des globules rouges; il serait vraisemblablement le générateur de toutes les cellules sanguines.

Après ce travail initial de 1920, le Docteur NORMET a fait de nouvelles expériences sur l'homme et les animaux, et sa première interprétation s'est un peu modifiée. Il avait cru tout d'abord que globulins et normoblastes provenaient les uns des autres; mais à la suite d'observations complémentaires, il pense que ces deux éléments sont distincts dès leur origine et proviennent directement du mononucléaire primitif. Celui-ci élimine d'abord les globulins et donne ensuite naissance aux normoblastes qui se forment pendant que le noyau poursuit sa dégénérescence pycnotique.

Nous ne donnons le compte rendu de ces expériences qu'à titre purement indicatif, et pour permettre de bien saisir la filiation des travaux de l'auteur. Les hypothèses formulées par ce dernier appellent en effet des réserves. La théorie de NORMET semble un rajeunissement de la conception de HAYEM, soutenue par Alexandre SCHMIDT et MALASSEZ et vivement combattue par MM. ACHARD et AYNAUD.

C'était cette conception de l'action directe du citrate de soude sur les éléments blancs en circulation dans le sang qui devait conduire le Docteur NORMET à utiliser ce médicament dans les anémies. Dès 1923, il formulait sa méthode, que nous résumons en quelques mots :

Méthode de Normet.

TECHNIQUE. — Solution employée : solution à 3 p. 100 (voisine le plus possible de l'isotonie).

Injection intraveineuse, en deux fois, à cinq minutes d'intervalle, de 40 cc. à 60 cc. de cette solution.

Une injection par semaine.

Arrêter le traitement à la sixième injection; ne juger du résultat définitif que deux ou trois semaines seulement après la dernière dose.

RÉSULTATS. — Chez l'animal sain, traité par des injections intraveineuses de citrate de soude, le nombre des globules rouges augmente dans la proportion de 50 à 80 p. 100.

Chez l'homme, dans les cas favorables, le lendemain de la première injection, on note une augmentation du nombre des hématies, qui peut atteindre 600.000 et qui arrive le plus souvent à un million dans le courant de la semaine. La marche ascendante de l'augmentation des globules se montre interrompue par des phases de diminution (chaque injection comporte une phase négative suivie d'une nouvelle ascension).

INDICATIONS. — Par cette méthode, l'auteur a obtenu des guérisons d'anémies pernicieuses aplastiques très graves (certains malades présentaient seulement 900.000 à 1.200.000 globules rouges). Les meilleurs résultats sont obtenus dans les cas où la valeur globulaire est augmentée, alors que des anémies beaucoup moins graves (3.000.000) ne sont pas influencées par ce traitement quand cette valeur est diminuée. C'est dire que les anémies vraies, à substratum morphologique, relèvent seules, à l'exclusion des chloroses, du traitement indiqué. Les insuccès concernent les anémies symptomatiques dues à des lésions organiques graves (tuberculose, cancer).

MODIFICATIONS SANGUINES OBSERVÉES. — Dès la première injection, et longtemps encore après la fin du traitement, on observe dans le sang circulant de nombreux éléments de la série rouge à divers stades de leur évolution : érythroblastes en caryokinèse (ceux-ci toujours assez rares), mégaloblastes et normoblastes basophiles, polychromatophiles et orthochromatiques, ainsi que mononucléaires se transformant en éléments granuleux. Les cellules de TÜCK ne manquent pas de faire leur apparition dès le début du traitement. Le nombre des globules blancs, qui augmente pendant quelques heures après chaque injection, va en diminuant légèrement du début à la fin du traitement. En ce qui concerne les anémies avec chlorose, NORMET propose l'association au citrate de soude de tartrate ferrico-polassique (des expériences ont été tentées à cet effet sur le chien et le lapin).

Cherchant à expliquer d'une façon rationnelle l'heureux effet de cette nouvelle médication, le Docteur NORMET s'était aperçu sans nul doute de la complexité de la question; laissant alors de côté le substratum anatomique ci-dessus indiqué, il s'est attaché à préciser le mécanisme de l'action biologique du citrate de soude et des citrates en général. Il a repris l'expérimentation de ce médicament chez l'animal; il s'est efforcé de concilier les données de la chimie moderne avec l'interprétation des phénomènes de choc.

Tenant compte des notions nouvelles apportées par les auteurs, il semble avoir élargi le cadre de la thérapeutique citratée en posant un certain nombre de problèmes qui sont encore loin d'être résolus.

Travaux biologiques de Normet. Leur application à la clinique.

En 1924, NORMET étudie chez le lapin le choc citraté et confirme l'opinion de SABATTANI. « Si l'on injecte dans les veines d'un lapin une solution isotonique de citrate de soude, il ne se passe rien d'anormal tant que la dose injectée n'atteint pas *neuf* centigrammes de sel par kilo d'animal. Au delà de cette dose, l'animal rejette brusquement la tête en arrière, tombe sur le côté, agite convulsivement ses membres et présente des phénomènes comparables à ceux du choc anaphylactique. Si la dose injectée ne dépasse pas dix à douze centigrammes par kilo, tout peut rentrer dans l'ordre en quelques instants, et l'animal, un peu étonné, ne tarde pas à se mettre à manger. Si la dose a dépassé douze centigrammes par kilo, la mort survient à la fin de la crise. »

L'auteur s'adresse ensuite à un certain nombre d'animaux; tous, à poids égal, ne présentent pas, dit-il, la même résistance au citrate (c'est ainsi que le chien tolère jusqu'à 0 g. 13 par kilo, alors que le lapin ne tolère que neuf centigrammes). En se basant sur ces données, il paraît probable que chez l'homme la dose de 6 grammes est très voisine du seuil qui provoque le choc.

NORMET en conclut que le citrate de soude paraît agir *in vitro* et *in vivo* en modifiant l'ionisation des sels solubles de calcium en présence des colloïdes. Il rappelle l'expérience de BUSQUET et de PACHON, démontrant qu'une faible dose de citrate de soude est capable de suspendre l'excitabilité du nerf vague (action empêchante de ce sel vis-à-vis du chlorure de calcium).

Le Docteur NORMET réalise alors trois séries d'expériences tout à fait intéressantes :

PREMIÈRE EXPÉRIENCE. — Il injecte une dose mortelle au lapin (solut. à 30 p. 1.000). Dès que le choc commence, on casse sous le nez de l'animal une ampoule de nitrite d'amyle. Sous cette influence et celle de la respiration artificielle, les convulsions s'arrêtent et la crise cesse. Le nitrite d'amyle agit en annihilant l'action du sympathique; donc le citrate de soude agit par excitation de ce système, ce qui explique le rôle bienfaisant de ce sel dans les hémorragies.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE. — Une dose mortelle est injectée à un autre lapin, mais on a soin d'ajouter une quantité égale d'une solution de citrate de magnésie à 30 p. 1.000; aucun shock n'est observé. Le radical citrique doit donc être mis hors de cause dans l'action toxique du citrate de soude; la mort est empêchée par la présence d'ions bivalents (magnésium, calcium).

TROISIÈME EXPÉRIENCE. — On injecte à un autre lapin la même dose mortelle additionnée de 1/3 d'une solution de gomme arabique à 120 p. 1.000. Pas de shock (Le même résultat est obtenu en remplaçant la gomme arabique par la dextrine). La mort est empêchée par l'absorption des ions sodium par un colloïde électronégatif.

CONCLUSIONS.

Le citrate de soude provoque le phénomène de choc par son action excitante sur le système nerveux sympathique, et cette action est le fait de l'ion sodium, et non du radical citrique.

Ce radical est absorbé par les colloïdes du sang, et l'ion sodium est mis en liberté sans compensation. Il est ainsi prêt à déplacer brutalement les ions métalliques des tissus.

On empêchera le choc en associant au citrate de soude les corps que nous venons d'indiquer (les ions sodium se trouvent alors en présence d'ions bivalents).

Les citrates nous apparaissent d'un emploi intéressant chaque fois que l'on voudra obtenir le maximum d'effet d'un métal (sodium, ammonium, calcium, fer, magnésium, manganèse); se dissociant plus facilement que les sels à acide fort, ils mettent en liberté plus rapidement les métaux qui entrent dans leur composition.

Le citrate de sodium, qui est seul à nous intéresser ici, nous apparaît donc comme le *sel idéal pour l'introduction de l'ion sodium dans l'organisme*. Or, on connaît depuis les travaux de LOEB l'action des ions sodium sur la contraction musculaire et sur le système nerveux; on sait qu'ils interviennent dans la systole, qu'ils provoquent la tétanisation, puis l'épuisement des muscles respiratoires, du cœur et de la tunique musculaire des vaisseaux, lorsqu'ils ne se trouvent pas en présence d'ions bivalents capables de provoquer le relâchement musculaire et la diastole.

Citrate de sodium, sel idéal, supérieur au chlorure de sodium par son action excitante plus forte sur la contraction musculaire, mais devant être associé, pour éviter les phénomènes de shock, à d'autres sels à métaux bivalents (des citrates de préférence) : voilà ce que les recherches biologiques de NORMET ont permis de mettre en évidence; cette notion essentielle marque pour l'auteur le point de départ vers une orientation nouvelle.

Cependant, la clinique humaine doit profiter de ces données nouvelles de la biologie. Pour diminuer les risques de shock et pour faciliter le travail du cœur, NORMET conseille d'associer le citrate de magnésie au citrate de sodium. On ne dépassera jamais chez l'homme 15 milligrammes par kilo, c'est-à-dire 0 g. 90 à 1 gramme pour un sujet de 60 kilogrammes.

On procédera par « salves » de quatre à six injections quotidiennes séparées par des intervalles de repos de huit à quinze jours. Cependant, on peut, dans certains cas, porter le nombre des injections à 2, 3, 4, par jour, à la condition d'arrêter le traitement au premier malaise. Enfin, le clinicien aura toujours à sa portée l'ampoule de nitrite d'amyle lorsqu'il pratiquera son injection intraveineuse.

Conceptions actuelles sur l'action morphogène du citrate.

Au fur et à mesure que le Docteur NORMET étend sa thérapeutique, ses conceptions premières sur le mécanisme de l'action morphogène du citrate de soude semblent se modifier. Il y a lieu, dit-il, de tenir compte dans une grande mesure de l'isotonie de la solution : avec des *solutions isotoniques* ou *légèrement hypertoniques*, l'action du sel s'exercerait surtout sur les organes hématopoïétiques; avec des *solutions hypotoniques*, la transformation des mononucléaires en normoblastes pourrait être observée dans le sang circulant, immédiatement après l'injection, surtout chez le cobaye.

D'autre part, cette action morphogène du citrate de soude serait due au radical citrique, car on l'obtient, dit l'auteur, avec le citrate de magnésie et le citrate de manganèse aussi bien qu'avec celui de sodium.

Enfin, NORMET pense que le citrate n'agit pas seulement par excitation des organes hématopoïétiques, mais qu'il possède en plus un rôle antitoxique (pour l'auteur, la plupart des anémies seraient la conséquence d'une intoxication dont la cause nous échappe, mais qui se traduirait par la formation d'autotoxines paralysant les organes hématopoïétiques). Peut-être faudrait-il rapprocher cette hypothèse des faits concernant l'action antihémolysante du citrate (expérience de BORDET sur l'alexine et de GENGOU sur le venin de cobra et le sérum d'anguille *in vitro*). Pour NORMET, par suite de l'affinité du radical citrique pour les colloïdes du sang, le contact serait empêché

entre les hémolysines et les globules rouges. L'auteur se demande même si cette propriété ne joue pas *in vivo* vis-à-vis d'autres toxines.

Le sérum polycitraté de Normet.

De nos jours, NORMET a quelque peu modifié sa méthode. Il s'adresse actuellement, pour traiter les anémies, à un sérum polycitraté, à minéralisation complexe, où, à côté du citrate de soude, qui y entre pour une large part, figurent les citrates de fer, de manganèse, de calcium et de magnésium. Certains de ces corps agiraient comme oxydants et catalyseurs. D'autres empêcheraient par leur présence la production de phénomènes de choc, sans compter que chacun de ces sels serait susceptible d'avoir une influence spéciale. Ce sérum peut être employé, soit pur, soit dilué, dans presque toutes les anémies médicales, mais il semble destiné surtout aux anémies aiguës d'ordre chirurgical, comme en témoignent les communications récentes de nombreux chirurgiens (DEVRAIGNÉ et MEYER, CUNÉO) qui l'ont largement employé. Cette étude étant strictement limitée à l'action isolée du citrate de soude, nous n'avons pas cru devoir envisager ici l'effet produit par ce nouveau sérum, dont la préparation délicate comporte un certain nombre de difficultés résolues seulement par l'auteur.

RECHERCHES PERSONNELLES

Après avoir exposé aussi schématiquement que possible toutes les notions concernant l'administration du citrate de soude par voie intraveineuse et le parti que NORMET a pu en tirer dans le traitement des anémies, nous allons maintenant donner le compte rendu détaillé de nos recherches personnelles, expérimentales et cliniques.

La partie expérimentale sera relativement courte par rapport à la partie clinique, sur laquelle nous avons fait porter le maximum de nos efforts.

Ce que nous demandons à l'animal, ce sont plutôt des renseignements complémentaires dont la connaissance peut être susceptible d'apporter quelques modifications à notre méthode qu'une vue d'ensemble complète de l'action anti-anémique du citrate de soude au point de vue expérimental. Nous nous adressons, en effet, à un médicament connu, dont l'administration a été minutieusement étudiée et au sujet duquel nous ne saurions avoir les incertitudes et les hésitations qui naissent de la mise en œuvre d'une thérapeutique nouvelle.

CHAPITRE III

EXPERIMENTATION

Presque toutes nos recherches expérimentales ont été exécutées dans le Laboratoire de thérapeutique et de pharmacologie de la Faculté de médecine. Quelques-unes ont été pratiquées au Laboratoire du Sanatorium Xavier-Arnozan. Nous exprimons ici toute notre respectueuse reconnaissance à MM. les Professeurs CARLES et LEURET, ainsi que nos bien vifs remerciements à M. le Docteur CAUSSIMON, dont le concours nous a été des plus précieux.

Nous avons envisagé au cours de nos expériences trois points principaux :

- 1° Etude chez l'animal de la toxicité du citrate de soude.
Réalisation des accidents de choc. Moyens d'y remédier.
- 2° Détermination d'anémies expérimentales d'ordre médical par des poisons divers (nous avons laissé de côté l'anémie aiguë post-hémorragique obtenue par saignée abondante de l'animal) et essai de traitement de ces anémies par le citrate de soude.
- 3° A titre complémentaire, étude de l'action de ce médicament chez l'animal sain.

Première série d'expériences.

Etude expérimentale de la toxicité du citrate de soude.

Nous avons envisagé l'étude du choc citraté :

chez le chien;

chez le lapin.

CHEZ LE CHIEN

Les animaux que nous avons employés appartenait à des races diverses; ils étaient de poids nettement différents.

Nous nous sommes adressé à des sujets tout à fait normaux, non tarés, bien portants (nous verrons ultérieurement que l'animal fatigué réagit d'une façon quelque peu différente au citrate de soude).

Technique. — Nous avons administré le citrate de soude par voie intravasculaire, en procédant soit à l'injection intraveineuse dans la saphène externe, soit, dans certains cas difficiles, à la ponction des vaisseaux fémoraux au niveau de l'arcade crurale, ponction suivie d'injection immédiate.

Nos injections ont toujours été poussées lentement, nos animaux attachés d'une façon correcte (nous avons en particulier toujours laissé une certaine aisance aux pattes de devant pour que les mouvements respiratoires ne soient gênés en aucune manière). En procédant ainsi, nous n'avons jamais eu besoin de recourir à aucun genre d'anesthésie (ni chloralose, ni piqûre préalable de morphine), et nous avons pu opérer sur des animaux normaux dont les réactions nerveuses n'étaient aucunement modifiées.

Bien entendu, les conditions de l'asepsie ont été réalisées : instruments toujours stérilisés, ainsi que toutes nos solutions employées; la peau était préalablement rasée et passée à l'alcool; les instruments (seringue en verre de 20 cc. ou 30 cc., aiguilles) avaient subi dix minutes d'ébullition.

Nous avons toujours opéré à une température sensiblement constante. Les manipulations avaient lieu en dehors de la période digestive de l'animal, qui était d'ailleurs soumis à un régime alimentaire normal.

Enfin, nous avons toujours à notre portée un petit flacon contenant quelques gouttes de nitrite d'amyle.

Solutions employées. — Nous avons utilisé des solutions de citrate de soude à des taux divers : solutions au 1/10^e, solu-

tions à 5 p. 100, à 3 p. 100. La solution à 5 p. 100 peut être considérée comme sensiblement isotonique, celle à 10 p. 100 comme hypertonique (d'après CARTYL et CHATON, la solution de citrate isotonique au sang de chien serait à 4,1 p. 100).

Nous ne donnons ici que les expériences les plus nettes, celles qui peuvent vraiment servir de type.

CHIEN n° 1.

(Solution au 1/10°)

Fox-terrier de 3 ans, poids, 8 kilos.

On fait à ce chien une injection intravasculaire de citrate de soude au 1/10°; après l'injection de 10 à 15 cc. de la solution, apparition de convulsions généralisées, cris plaintifs de l'animal qui se débat d'une façon violente. On arrête l'injection; une phase de dépression s'installe; l'animal ne bouge pas; cependant, si on l'aide, il parvient à marcher quelque peu. Le retour à l'état normal se fait au bout de cinq à dix minutes et l'animal, mis en présence des aliments, mange avec voracité.

CHIEN n° 2.

(Solution au 1/10°.)

Fox-terrier de 5 à 6 ans. Poids, 9 kilos.

On injecte 15 cc. de la solution au 1/10°; à ce moment, des convulsions commencent à se manifester; l'injection est poussée jusqu'à la dose de 3 grammes de citrate; à l'agitation succède la dépression; l'animal détaché fait quelques pas, mais rapidement on assiste à un état de téτανisation de tout le train postérieur. Tachycardie intense. Apparition d'un frisson violent à point de départ postérieur et qui rapidement se généralise à tout le corps. L'animal est couché sur le flanc, les pattes raides, la tête tombante; la salive s'écoule par la bouche entr'ouverte. Au bout de trois quarts d'heure, cet état persiste. La respiration devient irrégulière et précipitée. La mort semble proche.

On injecte alors au chien sous la peau 1 cc. de la solution d'adrénaline au 1/1000°; cinq à six minutes après cette injection, l'animal

lève la tête, se lèche au niveau de la piqûre, remue quelque peu et redevient sensible aux caresses qu'on lui prodigue.

L'état de contracture des membres diminue peu à peu; le chien marche, s'alimente, mais le lendemain une escarre se développe au niveau du point où a été pratiquée l'injection d'adrénaline (renouvelée par erreur). L'animal, qui par ailleurs est redevenu normal, succombe au bout de quelques jours à la suite de phénomènes infectieux dus à l'escarre.

CHIEN N° 3.

(Solution au 1/10^e.)

Chienne race berger, 1 an. Poids, 20 kilos.

Injection intraveineuse d'une solution de citrate de soude au 1/10^e; après injection de 2 g. 50 de citrate, secousses convulsives au niveau des membres, succession de cris plaintifs, émission abondante d'urines, petitesse du pouls qui est très accéléré. On arrête l'injection; retour à l'état normal au bout de quelques instants.

CHIEN N° 4.

(Solution à 5 p. 100.)

Chienne de 11 ans, race berger. Poids, 16 kilos.

Injection de la solution à 5 p. 100 (pouvant être considérée comme sensiblement isotonique). On injecte une quantité de la solution correspondant à 3 grammes de citrate sans déterminer aucun choc. Aussitôt après l'injection, l'animal se lève et se met à courir (cependant, on doit signaler au cours de l'injection l'émission d'urines et une salivation légère, mais sans convulsions tonico-cloniques).

CHIEN N° 5.

(Solution au 1/10^e.)

Fox-terrier de 3 ans. Poids 5 kg. 700.

Injection intravasculaire de 10 cc. de la solution (1 gramme de citrate); au cours de l'injection, convulsions cloniques suivies d'une phase tonique avec cris. A la fin de l'injection, syncope (qui aurait

été certainement mortelle sans la respiration artificielle et l'inhalation immédiate de nitrite d'amyle). L'animal revient à lui au bout de une à deux minutes.

La syncope conjurée, la phase tonique persiste. Il existe une espèce de paralysie incomplète des quatre membres à type spasmodique. Tétanisation des muscles respiratoires. Pas de frisson. Cet état d'hypertonie dure environ une heure, puis le chien recommence à marcher et s'alimenter.

CHIEN N° 6.

(Solution à 10 p. 100.)

Chienne labrit 1 an. Poids, 11 kg. 820.

Injection de 20 cc. de la solution au 1/10^e (1 gramme de citrate).

A la fin de l'injection, agitation, cris, ébauche de convulsions cloniques. L'animal se lève avec une certaine lenteur. Pas de frissons. Polypnée très marquée.

CHIENNE N° 5 bis.)

(Citrate de soude + citrate de magnésie.)

On étudie de nouveau l'animal cinq jours après; il est redevenu complètement normal.

Au lieu d'utiliser la solution de citrate au 1/10^e, on se sert de la solution suivante, conseillée par Normet pour lutter contre les accidents de choc :

Citrate de soude, 1 gramme;

Citrate acide de magnésie, 0 g. 50;

Eau, 10 cc.

Injection de 25 cc. de cette solution (2 g. 50 de citrate). Vers le 15^e cc., choc marqué, cris, convulsions, mais pas de syncope. Aussitôt après l'injection, paralysie transitoire durant à peine quelques minutes; le passage de l'état de choc à l'état ordinaire se fait brusquement; il est marqué par une polypnée intense.

CHIEN N° 6 bis.

(Citrates de soude + citrate de magnésie.)

Animal étudié de nouveau quelques jours après la première expérience.

On injecte 30 cc. de la solution précédente.

Au cours de l'injection, émission abondante d'urines, ébauche de convulsions, puis rapidement l'état de choc cesse, une polypnée intense s'établit et la chienne, détachée, se met à marcher comme si rien ne s'était passé.

CHIEN N° 7.

(Citrates de soude + citrate de magnésie.)

Fox-terrier de 6 ans. Poids, 9 kg. 500.

Injection intraveineuse de 30 cc. de la solution suivante :

Citrates de soude, 1 gramme;

Citrates acide de magnésie, 0 g. 20;

Eau, 10 cc.

Aucune réaction. Aucun choc.

CHIEN N° 8.

(Citrates de soude + solut. de gomme arabique.)

Chienne sans race, âgée de 6 ans. Poids, 6 kg. 200.

Injection de 20 cc. de la solution au 1/10^e, à laquelle on ajoute 1/3 de solution de gomme arabique à 12 p. 100 (formule conseillée par NORMET).

Vers le 15^e cc., simple ébauche de choc; l'injection une fois terminée, l'animal se met à marcher.

CHIEN N° 7 bis.

(Citrates au 1/10^e.)

Deux jours après la première expérience, injection intravasculaire de 15 cc. de la solution de citrates de soude au 1/10^e (sans citrates de magnésie cette fois).

Choc marqué, agitation, convulsions, pas de paralysie. On fait respirer à l'animal quelques gouttes de nitrite d'amyle. Apparition d'un frisson généralisé, puis tout se dissipe assez rapidement.

CHIEN N° 8 *bis*.

(Citrates au 1/10°.)

Injection de 20 cc. de la solution au 1/10°.

Choc marqué, convulsions, puis phase de dépression. On fait respirer à l'animal quelques gouttes de nitrite d'amyle; amélioration rapide : au bout de deux à trois minutes, l'animal se lève. Vomissement et apparition d'un frisson généralisé.

Le lendemain, ces deux derniers chiens sont absolument normaux.

Dix-huit jours après on réalise deux nouvelles expériences sur ces mêmes animaux.

CHIEN N° 7 *ter*.

(Sérum physiologique à 9 p. 1.000.)

Sérum physiologique à 9 p. 1.000 injecté par voie intravasculaire: 40 cc. de la solution.

L'injection est poussée *très rapidement*.

Aucun choc.

CHIEN N° 8 *ter*.

(Citrates à 30 p. 100.)

On injecte une solution très concentrée de citrates à 30 p. 100. Au bout de 8 cc. choc marqué. Dilatation pupillaire très accusée. Frisson généralisé, mais pas de convulsions toniques ni cloniques. Parésie au niveau des membres. L'animal reste couché sur le flanc pendant un quart d'heure environ. Au bout de ce temps, il se lève, peut marcher, et peu à peu tout rendre dans l'ordre.

Conclusions.

De cette première série d'expériences, nous pouvons tirer les déductions suivantes (pour le chien) :

1° Il existe chez le chien un seuil de toxicité du citrates de

soude, variable évidemment, dans une certaine mesure, avec le sujet auquel on s'adresse (facteur race); cependant, ce seuil nous apparaît comme relativement constant et en rapport avec le poids de l'animal.

NORMET avait indiqué le chiffre de 0 g. 15 par kilo de poids. Ce chiffre mérite d'être retenu et semble en effet répondre à la moyenne des cas observés.

2° Un point nous paraît capital : c'est celui de la concentration de la solution. A dose égale de citrate injecté, les accidents de choc paraissent beaucoup plus facilement réalisables avec des solutions hypertoniques qu'avec des solutions voisines de l'isotonie (comparer les chiens n° 3 et n° 4).

3° En ce qui concerne l'emploi des substances « antichoc » proposées par NORMET (association au citrate de soude, de citrate acide de magnésie ou d'une solution de gomme arabique, inhalation de nitrite d'amyle), les résultats obtenus sont nettement favorables et paraissent atténuer dans une large proportion la toxicité du médicament, sans toutefois la supprimer complètement. Ces produits ne sont certainement pas les seuls à suspendre ainsi l'action antitoxique du citrate; nous savons que le chlorure de calcium peut jouer le même rôle; le chloral associé au citrate de soude paraît produire le même effet ainsi qu'en témoignent les études expérimentales de François LEURET et Georges RIOUX (Thèse de Rioux, Bordeaux 1924). Ces auteurs purent réaliser chez le chien des injections intraveineuses de chloral citraté (avec d'assez fortes doses de citrate) sans déterminer chez cet animal d'accident sérieux.

4° Enfin, en ce qui concerne les différents types de « choc » réalisés, il semble que l'on puisse établir comme une hiérarchie des accidents observés :

Dans les cas légers : Simple réaction passagère de quelques minutes, que l'on peut obtenir aussi bien avec l'injection d'autres substances.

Dans les cas plus accentués : Frisson généralisé. Vomissement. Quelques manifestations convulsives. Tachycardie. Polypnée très marquée. Tout cela de peu de durée et sans aucune manifestation paralytique.

Enfin, dans les cas graves : Phase convulsive initiale, tétanisation des muscles respiratoires, puis apparition de troubles parétiques de durée variable (quelquefois plusieurs heures). Dans les cas où la dose injectée est trop considérable, les accidents convulsifs du début peuvent se terminer par la mort.

CHEZ LE LAPIN

Notre étude sur la toxicité du citrate de soude en ce qui concerne le lapin sera beaucoup plus réduite.

Nous savons que la plupart des auteurs ont considéré la dose de 0 g. 50 comme nettement toxique chez le lapin de poids moyen. Pour NORMET, ces chiffres sont beaucoup trop élevés et les symptômes du choc anaphylactique se produisent. d'après cet auteur, dès qu'on dépasse la dose de 9 centigrammes de sel par kilo de poids d'animal.

Personnellement, nous avons pu réaliser les expériences suivantes :

Technique. — Injections intraveineuses dans les veines de de l'oreille de l'animal.

EXPÉRIENCE N° 1.

Lapin normal du poids de 1 kg. 800.

(Solution à 10 p. 100.)

Injection intraveineuse de 4 cc. de la solution (ce qui correspond à 0 g. 40 de citrate); à ce moment précis, choc typique et violent : l'animal rejette brusquement la tête en arrière, pousse de petits cris, présente une succession de convulsions cloniques très violentes (l'animal se roule en boule, puis se détend comme un ressort) accompagnées de cyanose de la face. A cette phase d'agitation fait suite une phase de dépression, avec relâchement musculaire; du sang s'écoule par les narines. Dilatation pupillaire. Tachycardie intense. La mort semble proche. Brusquement, l'animal revient à lui; on observe alors une polypnée extrêmement marquée qui a précédé le retour à l'état normal. Durée totale du

choc : quatre à cinq minutes. Il a fallu chez cet animal 0 gr. 40 de citrate pour déterminer un choc violent, ce qui fait une dose légèrement supérieure à 0 gr. 20 par kilo de poids d'animal.

EXPÉRIENCE N° 2.

Solution à 5 p. 100 (sensiblement isotonique), puis solution à 10 p. 100 (hypertonique).

Lapin de 3 mois pesant 2 kilos au début de l'expérience. Injections quotidiennes de citrate de soude allant jusqu'à 0 gr. 30 de sel à chaque injection; on ne détermine aucun choc. L'animal reçoit ainsi une dizaine d'injections sans présenter aucune réaction.

On recherche alors chez ce lapin la dose de citrate nécessaire à la détermination du choc (toujours avec la solution à 5 p. 100).

Poids 2 kg. 400 au moment de cette recherche.

On peut injecter jusqu'à 20 cc. de cette solution, c'est-à-dire 1 gramme de citrate, sans déterminer de choc très marqué; l'animal présente seulement une ébauche de convulsions au niveau des membres avec hyperextension de la tête et mouvements convulsifs des mâchoires. Il faut recourir à la solution concentrée à 10 p. 100 dont il suffit à ce moment d'injecter 3 cc. pour déterminer un choc typique avec secousses convulsives suivies de phase dépressive avec cyanose. La mort paraît imminente et cependant, au bout de cinq à six minutes, le retour à l'état normal s'opère de lui-même assez brusquement. Il est marqué par accélération prodigieuse des mouvements respiratoires faisant suite à une phase de tachycardie intense.

EXPÉRIENCE N° 3.

(Citrate de soude au 1/10^e + solut. de gomme arabique.)

Lapin de 4 mois. Poids, 1 kg. 850.

Solution employée : citrate de soude au 1/10^e + 1/3 de la solution de gomme arabique à 12 p. 100.

On injecte 5 cc. de cette solution. Choc véritable; l'animal se débat violemment, renverse la tête en arrière, pousse quelques cris plaintifs, puis très rapidement tout rentre dans l'ordre.

Conclusions.

1° Le seuil de toxicité du citrate de soude chez le lapin nous paraît plus élevé que ne le prétend NORMET. Il serait aux environs de 0 g. 15 par kilo de poids d'animal (donc sensiblement voisin de celui du chien).

2° Le taux de concentration paraît jouer un rôle très important dans la production du choc. Avec une solution voisine de l'isotonie (5 p. 100), pour un lapin de 2 kg. 400, le choc ne commence guère à se produire qu'après l'injection d'une dose de citrate de 0 g. 50 et encore ce choc est-il réduit. Mais dès que nous employons la solution concentrée au 1/10^e, le choc se produit presque aussitôt et se manifeste d'une façon typique et complète.

CONCLUSIONS DE LA PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

La toxicité du citrate de soude chez l'animal doit donc être considérée comme un fait acquis. Mais chez l'animal normal, cette action toxique ne se manifeste que pour une certaine dose; en deçà de ce seuil, variable selon chaque espèce, le médicament paraît bien toléré (nous n'envisageons ici que le mode d'administration intraveineux).

Deuxième série d'expériences.

Détermination chez l'animal d'anémies expérimentales de type médical et essai de traitement de ces anémies par le citrate de soude.

Nous nous sommes efforcé, dans la deuxième partie de notre tâche expérimentale, de réaliser chez l'animal des ané-

mies de type médical. C'est pourquoi nous avons laissé systématiquement de côté l'anémie posthémorragique obtenue par saignée.

Nous avons à notre disposition un assez grand nombre de substances toxiques. Parmi elles, nous n'en avons retenu que deux : la *phénylhydrazine* et le *plomb*.

Au point de vue animal d'expérience, c'est encore au chien que nous nous sommes adressé; le lapin est venu nous fournir quelques renseignements complémentaires, comme nous le verrons ultérieurement.

Considérations d'ordre historique.

1° PHÉNYLHYDRAZINE. — Nous n'insisterons pas longtemps sur l'historique de l'intoxication expérimentale par la phénylhydrazine. C'est un produit appartenant à la série aromatique des amines. Sa formule est la suivante : $C_6H_5 - NH - NH_2$. Il se prépare à partir de l'aniline; c'est un liquide incolore, huileux, facilement altérable à l'air (avoir toujours soin de le conserver dans des flacons colorés), très peu soluble dans l'eau, mais soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, la benzine. C'est une base monovalente dont les sels sont bien cristallisés.

C'est une substance nettement toxique, produisant l'hémolyse et susceptible de transformer l'oxyhémoglobine en méthémoglobine.

La phénylhydrazine est cependant utilisée en thérapeutique; elle a été préconisée en premier lieu par EPPINGER et KLOTZ (de Vienne) comme mode de traitement de l'érythémie. Ces auteurs obtinrent d'heureux résultats, quoique passagers, dans certains cas de polyglobulie. Mais survinrent des mécomptes (anémie suraiguë), aussi les recherches expérimentales se multiplièrent-elles, particulièrement à l'étranger (travaux américains d'OWEN). De nos jours, VAQUEZ et MOUQUIN préconisent le chlorhydrate de phénylhydrazine qui peut rendre de réels services dans l'érythémie, à condition d'être conduit très prudemment. Il faut toujours commencer par des

doses très faibles (0 g. 10 en ingestion) et tâter la susceptibilité du sujet, car l'action de ce médicament est très variable selon les individus; elle se prolongerait huit jours après la cessation de l'ingestion.

Dès que le nombre des globules rouges commence à tomber, celui des leucocytes augmente brusquement; cette augmentation est l'indice que la dose toxique a été atteinte. Le taux de l'hémoglobine diminue également, mais d'une façon beaucoup moins notable. Enfin, VAQUEZ et MOUQUIN notent à l'examen du sang : de l'anisocytose, de la poïkilocyose, rarement des hématies nucléées (parce que l'intoxication n'est jamais poussée assez loin), des urines foncées et quelquefois un léger subictère.

L'un des meilleurs travaux expérimentaux sur la phénylhydrazine a été fourni par KATARO-HAYASHI (*Comptes rendus de la Société de biologie*, 13 mars 1926), sur le cobaye adulte. Nous lui avons fait de très larges emprunts.

2° PLOMB. — En ce qui concerne l'intoxication par le plomb, nous ne fournirons pas ici un aperçu historique du saturnisme expérimental. Il nous a suffi de nous rapporter aux travaux de M. le Professeur SABRAZÈS, qui a étudié personnellement et en collaboration avec ses élèves l'anémie saturnine et magistralement décrit son substratum hématologique : l'hématie à granulations basophiles.

D'ailleurs, au cours de la réalisation de ces diverses anémies, tout en étudiant les modifications sanguines qui les accompagnent, nous nous sommes attaché surtout à déterminer l'évolution des chiffres globulaires : d'une part, au cours de l'intoxication; d'autre part, au cours du traitement réparateur.

Technique personnelle de réalisation.

1° PHÉNYLHYDRAZINE :

Animal d'expérience. — Le chien uniquement : sujets normaux, bien portants, non anémiques (contrôle hématologique). Le chien nous paraît être un bon animal pour la réalisation de l'anémie expérimentale par la phénylhydrazine.

Sels utilisés. — C'est sous la forme de ses sels que nous avons administré la phénylhydrazine. Nous en avons employé trois :

D'abord *l'acétate de phénylhydrazine* (auquel nous avons dû renoncer par suite de la causticité du produit);

L'acétylphénylhydrazine, connu dans le commerce sous le nom de pyrodine;

Enfin, *le chlorhydrate de phénylhydrazine*, sel nettement soluble, qui paraît être le produit idéal pour la réalisation de l'intoxication.

Nous avons également employé des solutions de phénylhydrazine dans l'éther.

Pour chacune de ces solutions, le taux de phénylhydrazine était déterminé par centimètre cube, ce qui nous permettait d'injecter exactement la dose toxique désirée. MM. les Professeurs LABAT et CHELLE ont bien voulu préparer extemporanément chacune de ces solutions dans leur laboratoire de la Faculté. Nous tenons à leur exprimer ici notre respectueuse reconnaissance.

Administration du toxique. — La phénylhydrazine a toujours été administrée par *voie sous-cutanée* (voie de choix), sauf dans un cas où nous avons essayé de la donner par ingestion (acétylphénylhydrazine cristallisée mélangée aux aliments). Nous avons d'ailleurs observé dans ce cas des désordres rapidement mortels.

Nous avons pratiqué des injections à des intervalles variables. Il est évident, en effet, que nous avons eu, en présence d'un produit dont nous ignorions tout à fait la posologie (sur-tout chez le chien), une longue période de tâtonnement. D'une façon générale, cependant, nous avons procédé par *petites doses espacées de trois ou quatre jours*. La dose injectée chaque fois variait entre 0 g. 10 et 0 g. 20 de phénylhydrazine selon le poids de l'animal. Dans les cas où l'intoxication paraissait produire un effet trop brutal, nous avons préféré

attendre cinq ou six jours avant d'injecter une nouvelle dose de toxique.

Manifestations observées au cours de l'intoxication. — Nous donnons ici le résumé de plusieurs expériences qui ont été faites à titre d'essai :

Aucune réaction après la première injection;

A partir de la deuxième ou de la troisième, perte de l'appétit, troubles intestinaux caractérisés par l'apparition d'une diarrhée jaunâtre avec quelques vomissements; urines rares, très foncées, perte des forces, anémie perceptible à la décoloration de la muqueuse buccale.

Au point de vue hématologique, on note les modifications suivantes :

Chute rapide des globules rouges;

Diminution de l'hémoglobine (moins marquée proportionnellement que celle des hématies);

Leucocytose très accentuée avec polynucléose et apparition de cellules d'irritation;

Anisocytose et poikilocytose, présence de très nombreuses hématies granulo-réticulo-filamenteuses;

Enorme déviation vers la droite de la valeur nucléaire.

Si l'intoxication s'arrête là, tout rentre rapidement dans l'ordre : l'appétit reprend, les forces reviennent et les muqueuses se recolorent.

Si, au contraire, l'intoxication est poussée plus loin, l'anémie va en augmentant. Le chien ne mange plus, maigrit d'une façon considérable et l'on peut arriver à réaliser dans une certaine mesure le tableau clinique et hématologique d'une anémie à type grave. La réaction normoblastique apparaît avec présence d'hématies nucléées. Les valeurs globulaires très basses sont difficiles à atteindre et exigent une expérimentation longue et prudemment dosée : « Il s'agit avant tout de provoquer une réaction hématopoïétique d'une telle intensité

qu'il puisse en résulter une insuffisance hématopoïétique organique relative, sans que toutefois une intoxication générale ait lieu » (CEDERBERG). C'est là le point délicat de toute technique visant la production des anémies expérimentales; il est probable qu'on ne réussira jamais à provoquer chez l'animal une anémie pernicieuse sous la forme qu'elle revêt dans la pathologie humaine.

Dans ces confins douteux, entre l'intoxication fatale et l'anémie chronique avec insuffisance hématopoïétique notable, nous devons avouer que la phénylhydrazine nous apparaît comme un médicament peu maniable; injectée avec trop de prudence, elle risque de ne pas réaliser le syndrome recherché; administrée avec trop d'audace, elle peut entraîner une issue fatale; dans ce cas, la mort survient au milieu du tableau de l'anémie extrême; l'animal s'affaisse, tout examen de sang devient impossible (on ne recueille plus au niveau du lobe de l'oreille qu'une simple sérosité) et le chien succombe peu à peu. Ce qui frappe surtout à l'autopsie, c'est la splénomégalie; le foie est également augmenté de volume. L'examen histologique des pièces prélevées immédiatement *post mortem* permet de constater une sidérose diffuse au niveau de la rate et du foie (ces examens, qui ont pu être réalisés grâce à la bienveillance de M. le Professeur DUBREUIL et de M. le Docteur BEYLOT, méritent une étude plus complète que nous ne pouvons envisager ici).

2° PLOMB.

Animal d'expérience. — C'est encore au chien que nous nous sommes adressé. Chez cet animal, on ne parvient que très difficilement à reproduire les hématies à granulations basophiles, ainsi que l'a bien montré BOURRET dans sa thèse inspirée par M. le Professeur SABRAZÈS.

Sels employés et mode d'administration. — Chez le chien, nous avons utilisé la voie digestive et la voie sous-cutanée.

Voie digestive : nous avons employé le minium mélangé aux aliments et donné à dose progressivement croissante; dose d'abord très faible (0 g. 50 à 1 gramme par jour), puis aug-

mentée peu à peu de façon à réaliser une intoxication chronique. Les animaux ont été maintenus à ce régime pendant deux mois environ. Les résultats obtenus n'étant pas satisfaisants, on a décidé d'associer à la voie digestive la voie sous-cutanée et même la voie intraveineuse : injections par ces deux voies de phosphate de plomb colloïdal.

Manifestations observées au cours de l'intoxication. — Ce n'est que progressivement qu'apparaissent les manifestations cliniques de l'anémie (perte des forces, diminution de l'appétit, décoloration des muqueuses) accompagnées des stigmates hématologiques. Nous verrons ultérieurement les difficultés que nous avons rencontrées.

COMPTE RENDU DE NOS EXPÉRIENCES.

(Essai de traitement des anémies expérimentales par le citrate de soude.)

Nous avons cherché à réaliser les trois conditions suivantes :

- 1° Animal anémié jusqu'au degré désiré, puis laissé à lui-même sans traitement;
- 2° Animal anémié jusqu'au degré désiré, puis traité par des injections régulières intraveineuses de citrate;
- 3° Animal anémié et traité en même temps par le citrate (traitement commencé soit au début, soit à la fin de la période d'intoxication).

Bien entendu, tous ces animaux ont été soumis au même régime alimentaire. Ils ont été protégés aussi bien que possible contre les variations de température. Nous avons surtout évité leur exposition à la lumière (les radiations solaires étant susceptibles d'influer sur l'anémie et par suite de fausser les résultats).

Des examens systématiques ont été pratiqués au point de vue hématologique : au début (avant toute intoxication), au cours de l'intoxication, à plusieurs reprises (pour en déterminer l'intensité), avant le traitement réparateur par le

citrate, au cours de ce traitement et à la fin de tout traitement, au moment où l'animal nous a semblé revenu à l'état normal.

Ces examens hématologiques ont été les suivants :

Numération des globules rouges (pratiqué toujours avec l'appareil de Hayem-Nachet);

Détermination du taux de l'hémoglobine;

Frottis de sang destinés à l'établissement de la formule leucocytaire et à l'étude des modifications globulaires (après coloration au bleu de méthylène à 1/500, selon le procédé de M. le Professeur SABRAZÈS).

Nous avons laissé délibérément de côté tout ce qui concernait les modifications des temps de saignement et de coagulation.

I. — ANIMAUX ANEMIES PAR LA PHÉNYLHYDRAZINE

EXPÉRIENCE N° 1.

Chien intoxiqué par la phénylhydrazine. Etude de cette intoxication. Abscès spontané d'élimination. Pas de traitement réparateur.

Chien labrit, âgé de 8 ans. Poids au début des expériences, 22 kg. 300.

Le 1^{er} mai 1929, l'examen du sang donne les indications suivantes:

Globules rouges, 6.300.000;

Globules blancs, 10.000;

Taux de l'hémoglobine, 9 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 68 p. 100;

Lymphocytes, 29 p. 100;

Mononucléaires, 2 p. 100;

Mastzellen, 1 p. 100.

Le même jour (c'est-à-dire le 1^{er} mai 1929), on pratique une première injection sous-cutanée de 0 g. 20 de phénylhydrazine.

Le 3 mai (deux jours après), nouvel examen du sang :

Globules rouges, 5.900.000;

Hémoglobine, 90 p. 100.

Leucocytose marquée. Cette dernière est très précoce; on la constate avant même d'assister à une diminution importante du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine.

Le même jour (3 mai), deuxième injection de 0 g. 20 de phénylhydrazine.

Le 8 mai, troisième injection de 0 gr. 20 de phénylhydrazine.

Aucun abcès ne se produit à la suite de ces injections.

L'intoxication est interrompue pendant quinze jours (du 10 mai au 24 mai).

Le 24 mai, on recommence une nouvelle série de trois injections:

Le 24 mai, 0 g. 20 de phénylhydrazine;

Le 26 mai, 0 g. 20 de phénylhydrazine;

Le 28 mai, 0 gr. 20 de phénylhydrazine.

A la suite de ces trois dernières injections, un abcès se déclare au niveau d'un des points où elles ont été pratiquées.

Ouverture spontanée en deux jours, écoulement d'un liquide dont l'odeur pathognomonique permet de préciser la nature : il s'agit sans nul doute de phénylhydrazine qui n'a pas été absorbée. La substance toxique s'est accumulée, véritablement emmagasinée au point même des injections.

L'examen hématologique pratiqué à ce moment (31 mai) donne :

Globules rouges, 3.200.000;

Hémoglobine, 70 p. 100;

Polynucléose intense;

Eosinophilie.

L'animal qui vient de recevoir trois injections subintrantes de phénylhydrazine ne paraît cependant pas fatigué. Il a bon appétit, ses muqueuses ne sont pas décolorées. Il s'agit certainement là de l'effet favorable produit par l'abcès jouant un véritable rôle d'émonctoire.

Du 1^{er} au 10 juin, à deux jours d'intervalle, l'animal reçoit cinq injections de phénylhydrazine (0 g. 20 chaque fois, ce qui fait en tout 1 gramme de toxique).

Nouvel examen de sang le 12 juin (deux jours après la dernière injection, qui a pu ainsi produire tout son effet) :

Globules rouges, 2.700.000;

Hémoglobine, 65 p. 100.

Très nombreuses hématies granulo-réticulo-filamenteuses dont un grand nombre sont polychromatophiles. Polynucléose; nombreuses cellules d'irritation.

L'abcès est complètement cicatrisé; aucun autre ne s'est produit. L'animal est très fatigué, il marche en s'affaissant sur les pattes de derrière. La langue est pâle, les muqueuses sont complètement décolorées. L'abolement est étouffé.

On décide de cesser la phénylhydrazine.

Aucun traitement réparateur n'est institué.

Nouvel examen de sang le 1^{er} juillet 1929 (dix-huit jours après cessation du toxique) :

Globules rouges, 5.000.000;

Globules blancs, 20.000;

Hémoglobine 90 p. 100.

Plus d'anisocytose ni de poikilocytose; on trouve encore quelques hématies granulo-réticulo-filamenteuses. Le pourcentage leucocytaire indique toujours une forte polynucléose (80 p. 100).

Cliniquement, l'animal a retrouvé son appétit; il semble aussi vigoureux qu'avant toute intoxication.

Considérations. — Cette observation est intéressante, car elle nous montre le rôle bienfaisant de l'abcès d'élimination. A partir du moment où cet abcès s'est produit, le chien semble avoir été dans une certaine mesure réfractaire à la prolongation de l'intoxication; nous avons pu injecter d'une façon subintrante 1 gramme de phénylhydrazine à un animal déjà sérieusement anémié sans déterminer chez lui les accidents graves que nous étions en droit de redouter; à peine a-t-il présenté un nouveau et très léger fléchissement globulaire. Ces faits curieux d'élimination du poison ont été constatés avec nombre de substances toxiques injectées par voie sous-cutanée;

ils sont à rapprocher des phénomènes observés par M. le Professeur CARLES au cours d'une étude sur le traitement du saturnisme expérimental par les abcès de fixation.

EXPÉRIENCE N° 2.

Chien intoxiqué par la phénylhydrazine. Citrate de soude injecté à titre préventif et au cours de l'intoxication.

Chien labrit, 10 ans, pesant 21 kg. 680.

Examen du sang avant toute intoxication :

Globules rouges, 6.160.000;

Hémoglobine, 90 p. 100.

Le 1^{er} mars 1929 : Injection intraveineuse de citrate de soude (10 cc. de la solution au 1/10^e). Pas de choc.

Le 2 mars : Injection sous-cutanée de 0 g. 10 de phénylhydrazine.

Le 6 mars : Injection sous-cutanée de 0 g. 10 de phénylhydrazine.

Parmi les symptômes observés, on note un vomissement et de la constipation.

Le 8 mars : Examen de sang :

Globules rouges 5.580.000.

Injection de 0 g. 10 de phénylhydrazine.

Le 9 mars : Injection de citrate (15 cc. de la solution au 1/10^e).

Le 11 mars : Injection de 0 g. 20 de phénylhydrazine

En l'espace de dix jours, l'animal a reçu 0 gr. 50 de phénylhydrazine.

A la suite de cette dernière injection, l'animal perd l'appétit, présente une constipation opiniâtre.

Le 13 mars : Examen de sang :

Globules rouges, 3.500.000.

Poids : 21 kg. 380.

Le 15 mars : Examen de sang :

Globules rouges, 3.038.000;

Hémoglobine, 70 p. 100.

Nouvelle injection de 0 g. 10 de phénylhydrazine.

Le 20 mars : Numération globulaire :

Hématies, 2.850.000.

Injection de 0 g. 20 de phénylhydrazine.

Le 25 mars : 0 g. 20 de phénylhydrazine.

Le 28 mars : Numération globulaire :

Hématies, 3.348.000;

Hémoglobine, 75 p. 100.

L'animal a reçu, depuis le début, 1 gramme de phénylhydrazine (en vingt-cinq jours).

Aucun abcès ne s'est produit.

Le chien est très fatigué; ses muqueuses sont complètement décolorées. Gros amaigrissement : poids, 19 kg. 840.

Injection intraveineuse de citrate (15 cc. solution au 1/10^e).

Le 29 mars : 0 g. 20 de phénylhydrazine.

Le 31 mars : 0 g. 20 de phénylhydrazine.

Malgré ces doses subintrantes, l'animal ne paraît pas plus fatigué.

Le 10 avril : Examen du sang :

Hématies, 3.600.000;

Hémoglobine, 80 p. 100.

L'animal reprend des forces. Seul l'amaigrissement persiste.

On recommence une série d'injections subintrantes de phénylhydrazine sans citrate.

Le 13 avril, 0 g. 20 de phénylhydrazine.

Le 15 avril, 0 g. 20 de phénylhydrazine.

L'animal s'affaisse, ne peut plus marcher. L'anémie est extrême.

Tout examen de sang est impossible (simple sérosité recueillie au niveau de l'oreille).

17 avril : mort de l'animal.

Autopsie :

Poids de la rate, 140 grammes;

Poids du foie, 450 grammes;

Pas de lésions gastro-intestinales.

Considérations. — Seules ont été pratiquées ici les numérations globulaires et la détermination du taux de l'hémoglobine. Cependant, on peut dire que dans une certaine mesure l'anémie réalisée chez cet animal se rapproche du type pernicieux. Le citrate de soude ne paraît pas avoir eu dans l'ensemble une influence très démonstrative, et cependant il nous a semblé cliniquement, au cours de son administration, que cette dernière était suivie d'une période nette d'amélioration. D'autre part, les injections du toxique répétées à court intervalle semblent particulièrement dangereuses; espacées au contraire de quatre à cinq jours, elles sont compatibles avec une esquisse de rénovation sanguine et produisent des résultats beaucoup moins nocifs.

EXPÉRIENCES N° 3.

Expériences comparatives de deux chiens intoxiqués par la phénylhydrazine dont l'un reçoit en même temps du citrate et dont l'autre ne suit aucun traitement réparateur.

CHIEN A.	CHIEN B.
Chien loup, 7 ans.	Chien labrit, 3 ans.
Poids, 20 kg. 300.	Poids, 16 kg. 700.

Mis à la phénylhydrazine à la date du 25 janvier 1930 : 0 g. 20 tous les deux jours du 25 au 31 janvier.

Examen du sang le 28 janvier
(après 2 injections) :

Hématies, 5.000.000;	Pas de numération globulaire,
Hémoglobine, 80 p. 100;	mais réactions sanguines identi-
Anisocytose. Poïkilocytose.	ques.
Très nombreuses hématies	
granulo-réticulo - filamen-	
teuses. Polynucléose mar-	
quée, nombreux globulins.	

CHIEN A.

On décide un traitement citaté.

Le 28 janvier, 15 cc. de la solution au 1/10°.

Le 31 janvier, 15 cc. de la solution au 1/10°.

Nouvel examen de sang le 31 janvier (après citrate) :

Peu de globulins;

Polychromatophilie;

Réaction normoblastique;

Polynucléose toujours très marquée.

Après ces injections de phénylhydrazine, les animaux sont abattus. Pas de troubles digestifs. L'intoxication est continuée par ingestion d'acétylphénylhydrazine (sel mélangé aux aliments).

Le 4 février : Cliniquement, l'animal est un peu moins fatigué :

Hématies, 2.800.000;

Hémoglobine, 60 p. 100;

Normoblastes;

Très nombreuses hématies granuleuses. Polynucléose;

Eosinophilie très marquée (7/100).

On décide de continuer le citrate. On injecte (4 février) 15 cc. de la solution à 10 p. 100. Au cours de l'injection, convulsions violentes, salivation, émission d'urines, mais tout rentre assez rapidement dans l'ordre.

CHIEN B.

Pas de citrate.

Production d'un abcès d'où s'écoule une quantité abondante de phénylhydrazine.

Asthénie très marquée.

Aboiement étouffé.

Muqueuses complètement décolorées.

Hématies, 1.860.000;

Hémoglobine, 35 p. 100;

Leucocytose énorme; normoblastes; hématies granuleuses en quantité prodigieuse; polynucléose;

Pas d'éosinophiles.

Pas de citrate.

On cesse la phénylhydrazine le 8 février.

10 février 1930 : Examen du sang :

Hématies, 2.300.000;

Hémoglobine, 60 p. 100;

Normoblastes; mégalo-
blastos; forte polynucléose; éosino-
philie réduite (1/100 seu-
lement).

L'anémie prend un caractère
nettement pernicieux.

Injection de citrate (15 cc. de
solution au 1/10°.

13 février : Poids, 16 kg. 660.

Hématies, 1.000.000;

Hémoglobine, 6 p. 100 (aug-
mentation très nette de la
valeur globulaire).

L'animal paraît à bout.

Injection de citrate (1 cc. de
solution au 1/10°); injection dé-
licate entrecoupée de convulsions
de toutes sortes.

Le chien meurt le lendemain
après avoir présenté une diar-
rhée profuse, fétide et jaunâtre.

13 février : Poids, 12 kg. 500.

Hémoglobine, 30 p. 100.

Lisére plasmatique.

Normoblastes; mégalo-
blastos.

Réaction myélocytaire intense.

L'animal est à bout.

On tente une injection de dé-
sespoir (10 cc. de la solution au
1/10° de citrate de soude).

Le lendemain, amélioration. Le
chien se lève, va et vient, recom-
mence à manger.

Le surlendemain (15 février) :
diarrhée jaunâtre fétide; urines
hématuriques.

Mort le 16 février.

Considérations. — Dans les deux cas, nous avons réalisé un syndrome d'anémie aiguë brutale avec sidération des organes hématopoïétiques. Cette observation comparée est intéressante à deux points de vue : d'une part, le citrate paraît avoir eu une influence restreinte, mais non douteuse (éosinophilie manifeste présentée par le chien A); d'autre part, nous devons noter les réactions violentes accusées par l'animal anémié au-

quel on fait une injection intraveineuse de citrate. C'est là un point très important sur lequel nous allons avoir l'occasion de revenir.

EXPÉRIENCE N° 4.

Chien anémié par la phénylhydrazine, puis traité par les injections intraveineuses de citrate de soude (anémie aiguë).

Nouvelle intoxication par la phénylhydrazine combinée au traitement citaté (anémie chronique).

Troisième intoxication par la phénylhydrazine sans traitement citaté soit concomitant, soit consécutif. Production d'abcès d'élimination.

Chienne berger, 1 an. Poids, 19 kg. 700.

Globules rouges, 6.800.000;

Hémoglobine, 90 p. 100.

Première série de recherches.

Le 20 mars 1929 : Injection de 0 g. 20 de phénylhydrazine.

Le 22 mars 1929 : Injection de 0 g. 30 de phénylhydrazine.

Pas de troubles gastro-intestinaux, mais faiblesse générale (diminution très nette de l'activité musculaire).

Le 27 mars : Injection de 0 g. 20 de phénylhydrazine.

Aucun abcès ne s'est produit au cours de ces injections.

Le 28 mars : Examen du sang.

Globules rouges, 1.900.000;

Taux de l'hémoglobine, 30 p. 100.

Grande quantité d'hématies granulo-réticulo-filamenteuses. Présence d'hématies nucléées. Leucocytose énorme.

Les muqueuses sont complètement décolorées. La faiblesse est extrême. Poids, 17 kg. 760.

On suspend l'intoxication et l'on fait à l'animal des injections intraveineuses de citrate.

Entre le 28 mars et le 10 avril, deux injections de 10 cc. de la solution au 1/10^e (aucun choc).

Le 10 avril : Examen du sang :

Globules rouges, 5.200.000;

Hémoglobine, 65 p. 100.

Leucoeytose intense. L'animal est redevenu vigoureux et présente un appétit extraordinaire.

Troisième injection de citrate : 15 cc. de la solution au 1/10°.

Le 19 avril : Examen du sang :

Globules rouges, 5.400.000;

Hémoglobine, 75 p. 100.

Poids, 20 kg. 110.

L'animal a rattrapé et même dépassé le poids initial.

Deuxième série de recherches.

A partir du 19 avril, on réalise chez le même chien une intoxication chronique progressive par la phénylhydrazine que l'on combine aux injections intraveineuses de citrate.

Le 19 avril : 0 g. 20 de phénylhydrazine. Injection de citrate (10 cc. de solution au 1/10°).

Le 22 avril : 0 g. 20 de phénylhydrazine.

Le 24 avril : Examen du sang :

Globules rouges, 3.900.000;

Hémoglobine, 65 p. 100.

0 g. 20 de phénylhydrazine. Injection de citrate (10 cc.).

Le 29 avril : 0 g. 20 de phénylhydrazine. Injection de citrate (10 cc.).

Le 1^{er} mai : Examen du sang :

Globules rouges, 3.400.000;

Hémoglobine, 60 p. 100.

0 g. 20 de phénylhydrazine. Injection de 10 cc. de citrate.

Le 3 mai : 0 g. 20 de phénylhydrazine.

On cesse l'intoxication jusqu'au 10 mai.

Le 10 mai : Nouvel examen du sang :

Globules rouges, 5.900.000;

Hémoglobine, 85 p. 100.

Comme on le voit, la régénération globulaire s'est opérée très rapidement, puisqu'en l'espace de sept jours le nombre des hématies est redevenu sensiblement normal chez un animal intoxiqué déjà d'une façon chronique.

Troisième série de recherches.

A partir du 12 mai 1929, dix jours après la dernière injection de phénylhydrazine, on recommence à intoxiquer l'animal sans pratiquer cette fois d'injection de citrate de soude.

Du 12 mai au 22 mai, on pratique six injections de phénylhydrazine (0 g. 20 tous les deux jours). Production d'abcès qui s'ouvrent rapidement pour évacuer la substance toxique. Cliniquement, l'animal ne paraît pas très anémié. Il mange avec appétit.

Examen du sang le 24 mai (deux jours après la dernière injection de phénylhydrazine). Fait curieux, la formule sanguine est presque normale :

Globules rouges, 5.000.000;

Hémoglobine, 80 p. 100.

Considérations. — Deux notions paraissent se dégager de cette expérience : D'une part, l'action favorable des injections intraveineuses de citrate, surtout lorsque l'intoxication est poussée d'une façon chronique et progressive. L'animal a reçu des doses véritablement considérables de phénylhydrazine, et malgré cela le chiffre de ses globules rouges n'est jamais descendu très bas. D'autre part, nous constatons ici, une fois de plus, l'influence particulièrement heureuse de l'abcès d'élimination; à partir du moment où cet abcès se produit, l'animal paraît absolument réfractaire à l'intoxication.

II. — ANIMAUX ANEMIES PAR LE PLOMB.

EXPÉRIENCE N° 1.

Chien soumis à l'intoxication sans traitement réparateur. Tentative malheureuse d'injection intraveineuse de citrate.

Fox-terrier de 6 ans, poids 20 kg. 220.

Examen du sang avant toute intoxication :

Globules rouges, 6.900.000;

Hémoglobine, 90 p. 100.

Depuis le 4 décembre 1928, l'animal est soumis à l'intoxication progressive par le plomb. L'intoxication est réalisée d'abord par voie digestive, puis elle est complétée, à partir du 23 janvier 1930, par des injections sous-cutanées et intraveineuses de phosphate de plomb colloïdal.

Le 15 février 1930 : Examen du sang :

Globules rouges, 4.200.000;

Hémoglobine, 70 p. 100.

Présence d'hématies granulo-réticulo-filamenteuses. Très rares hématies à granulations basophiles. Nombreux globulins. Leucocytose marquée.

Cliniquement, l'animal est très fatigué, il a perdu l'appétit.

L'amaigrissement est considérable : Poids, 16 kg. 420.

Le chien paraît surtout intoxiqué. Il semble à bout de forces. L'aboïement est étouffé. Si l'examen hématologique n'indique pas une anémie globulaire profonde, il n'en est pas moins vrai que cliniquement les muqueuses sont complètement exsangues.

On décide alors de cesser l'intoxication et d'instituer un traitement réparateur au citrate.

Le 23 février 1930, on procède à la première injection intraveineuse (solution au 1/10^e). L'injection est poussée très lentement. Mais dès le 10^e cc. l'animal présente des manifestations convulsives avec salivation; on arrête l'injection et le facies redevient meilleur pendant quelques instants. Mais au bout de cinq à dix minutes, l'animal se couche et meurt peu après.

Considérations. — 1^o L'anémie expérimentale nous paraît difficile à réaliser chez le chien soumis à une intoxication chronique par le plomb. Au moment où la chute globulaire commence à se manifester, les signes d'intoxication sont tellement accentués qu'ils ne sauraient plus permettre une longue survie.

2^o Chez ces animaux profondément intoxiqués, l'injection intraveineuse de citrate de soude est susceptible, pour une dose normale, de déclencher des accidents très graves. Ces derniers doivent certainement être facilités par la localisation du toxique au niveau des centres nerveux.

EXPÉRIENCE N° 2.

Chien soumis à l'intoxication et traité en même temps par le citrate de soude.

Petite chienne de 10 ans, sans race. Poids, 12 kg. 400.

Examen du sang avant le début de l'intoxication :

Globules rouges, 6.300.000;

Hémoglobine, 90 p. 100.

Soumis au même régime que le chien précédent, traité et examiné aux mêmes dates.

A partir du 10 février 1930, on pratique, à quelques jours d'intervalle, trois injections intraveineuses de citrate (10 cc. de solution au 1/10^e).

Le 13 février 1930 : Examen du sang :

Globules rouges, 4.600.000;

Hémoglobine, 60 p. 100.

Poids : 9 kg. 860.

Le lendemain de chaque injection de citrate, l'animal paraît plus vif, l'œil est meilleur.

L'intoxication est arrêtée.

Malgré la médication citratée, l'animal ne s'alimente plus, présente une constipation extrême et finit par succomber le 23 février 1930.

Considérations. — Comme dans le cas précédent, l'animal est plus intoxiqué qu'anémié. Le citrate de soude ne paraît avoir eu aucun effet notable sur l'évolution du processus.

EXPÉRIENCE N° 3.

Etude comparative de deux chiens soumis à l'intoxication saturnine, puis remis au régime normal, avec traitement citraté pour l'un et pas de traitement pour l'autre.

CHIEN A.	CHIENNE B.
Griffon, 7 ans. Poids, 19 kg. 900.	Chienne race berger, 10 ans. Poids, 16 kilos.

Intoxiqués uniquement par voie digestive (depuis décembre 1929).
Gros amaigrissement, perte complète de l'appétit.

On cesse le régime à la date du 18 février 1930.

Les animaux sont remis au régime normal.

Examens hématologiques le 25 février 1930 :

Hémoglobine, 70 p. 100;	Hémoglobine, 75 p. 100.
Globules rouges, 5.600.000.	Globules rouges, 6.000.000.
Poids, 17 kilos.	Poids, 11 kg. 840 (très gros amaigrissement).
Pas de citrate.	Traité par le citrate (petites doses).
A beaucoup moins d'appétit que le chien B.	Injectons intraveineuses (chaque fois : 10 cc. de la solution à 5 p. 100 + 0 g. 50 de citrate : les 5 février, 5 mars, 7 mars, 17 mars, 21 mars, 26 mars.

Le 2 avril 1930 : Nouvel examen de sang :

Hémoglobine, 100 p. 100;	Hémoglobine, 105 p. 100.
Globules rouges, 7.300.000.	Globules rouges, 7.700.000
Poids, 17 kg. 820.	Poids, 13 kg. 460.
Nombreux globulins; quelques hématies granulo - réticulo - filamenteuses.	Peu de globulins; assez nombreuses hématies granulo-réticulo-filamenteuses.

Considérations. — Dans les deux cas, la réparation sanguine est complète; le citrate de soude ne paraît pas avoir eu une action particulièrement hématogène. D'ailleurs les animaux étaient surtout intoxiqués.

Chez le chien B, ce qui était notable, c'était l'amaigrissement de cet animal. Dès que l'on a commencé chez lui le traitement citraté, l'appétit a été nettement stimulé et nous avons pu obtenir ainsi une augmentation de poids proportionnellement plus forte que chez le chien A.

EXPÉRIENCE N° 4.

Chienne labrit, 2 ans. Poids au début de l'expérience, 21 kg. 180.

Intoxication chronique par le plomb (voie digestive).

Amaigrissement, mais pas d'anémie notable.

Poids le 13 février 1930 : 19 kg. 800.

On décide de cesser l'intoxication par le plomb et de parâtre l'anémie en soumettant l'animal à des injections de chlorhydrate de phénylhydrazine. Après trois injections, l'animal est notablement fatigué, les urines sont très foncées; on procède alors à un examen de sang qui donne les résultats suivants :

Le 23 février :

Globules rouges, 3.500.000;

Hémoglobine, 55 p. 100.

On fait dans ces conditions une injection intraveineuse de citrate de soude (20 cc. de la solution au 1/10^e, c'est-à-dire 2 grammes de citrate) qui déclenche les phénomènes suivants : phase d'agitation, mais extrêmement réduite; presque tout de suite s'installe la phase de dépression : parésie des membres (l'animal ne peut plus marcher et doit être porté au chenil). Cet état persiste pendant quarante-huit heures; le chien ne paraît pas souffrir, mais il reste couché, ne peut se lever et ne s'alimente pas. Cependant, on parvient à lui faire absorber des liquides, puis peu à peu des aliments solides. Le troisième jour, il se lève et l'état va en s'améliorant pendant les jours suivants. Le 4 mars, survient une diarrhée jaunâtre, abondante, fétide, signature d'un retour offensif de la phénylhydrazine. L'animal succombe au bout de vingt-quatre heures. Malheureusement, l'autopsie n'a pu être pratiquée.

Considérations. — Cette observation illustre le fait sur lequel nous avons déjà attiré l'attention : à savoir le danger des injections intraveineuses de citrate de soude chez l'animal profondément intoxiqué. Ici, nous avons affaire à un chien qui venait de subir une intoxication chronique par le plomb; nous savons que dans ce cas, les centres nerveux sont parti-

culièrement touchés par la substance toxique; il nous semble logique d'admettre que l'injection de citrate a été véritablement « déchainante » et qu'elle a suffi à déterminer une déficience momentanée du système nerveux.

Le lapin nous a fourni lui aussi un cas expérimental.

EXPÉRIENCE N° 5.

Lapin de 3 kilos, chez lequel on détermine l'anémie saturnine au moyen de l'acétate neutre de plomb. Intoxication chronique par voie digestive : aliments arrosés avec une solution au 1/100^e d'acétate de plomb, puis mélangés avec le sel que l'on incorpore dans la proportion de 1/100^e du poids de la nourriture.

Au bout d'un mois de ce régime : anisocytose, poïkilocytose, hématies à granulations basophiles. Le taux de l'hémoglobine est de 60 p. 100 (valeur globulaire diminuée). L'anémie globulaire est peu prononcée (4.000.000).

Nous pratiquons alors chez cet animal une injection de citrate de soude dans les veines de l'oreille. Il nous suffit d'injecter 1 cc. 5 de la solution au 1/10^e pour déterminer chez ce lapin un choc des plus typiques. Convulsions violentes généralisées, tête rejetée en arrière en extension forcée, contracture des muscles de la nuque et du dos; l'animal, après avoir poussé quelques cris plaintifs, s'incline légèrement et progressivement sur le côté droit et meurt au bout de quatre à cinq minutes. Chez ce lapin, profondément intoxiqué, le seuil de toxicité du citrate était donc considérablement abaissé.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES DE CETTE DEUXIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

1° Les anémies expérimentales réalisées avec la phénylhydrazine peuvent revêtir la forme aiguë ou la forme chronique. La forme chronique obtenue par l'administration progressive de petites doses suffisamment espacées peut rappeler, dans une certaine mesure, certaines anémies graves, à type pernicieux, observées chez l'homme.

Le citrate de soude en injections intraveineuses paraît avoir

une action favorable bien que limitée dans ces formes chroniques. La nature exacte de cette action nous paraît d'ailleurs difficile à préciser.

La phénylhydrazine nous apparaît comme un toxique délicat à manier, dont l'administration par voie sous-cutanée est susceptible de déterminer la formation de véritables abcès d'élimination.

2° Les réalisations expérimentales par voie digestive du saturnisme chronique chez le chien nous montrent un animal plus intoxiqué qu'anémié.

La localisation du plomb au niveau du système nerveux permet de comprendre la gravité toute particulière des injections intraveineuses de citrate susceptibles de déclencher ici des accidents cérébraux pour des doses inférieures au seuil de toxicité habituel du médicament. Cette donnée expérimentale peut être d'une certaine utilité à la clinique : on doit redoubler de prudence dans l'administration intraveineuse du citrate de soude chez des sujets très déprimés et profondément intoxiqués. Il faut toujours avoir présente à l'esprit l'action toxique du sodium sur les centres nerveux.

Troisième série d'expériences.

Etude de l'action du citrate de soude sur le sang des animaux normaux.

Nous avons voulu, dans cette dernière série d'expériences, mettre en évidence l'action morphogène du citrate chez l'animal normal et chercher à préciser le mécanisme de cette action. La question est des plus complexes lorsqu'on s'adresse à l'animal anémié qui présente déjà des modifications importantes du sang et des organes hématopoïétiques.

Abordons-la chez un sujet sain auquel nous ferons une série d'injections intraveineuses de citrate à dose non toxique.

Nous avons choisi le *lapin* (animal plus maniable que le

chien), chez lequel nous étudierons, au cours du traitement citraté :

- 1° les modifications du sang;
- 2° les réactions des organes hématopoïétiques (moelle osseuse).

EXPERIENCES COMPARATIVES

LAPIN N° I. — Soumis à des injections intraveineuses régulières de citrate de soude. Solution très légèrement hypertonique (sensiblement isotonique) à 5 p. 100. Dose injectée : de 0 g. 15 à 0 g. 25 de citrate (chaque fois).

LAPIN N° II. — Soumis à des injections intraveineuses régulières de sérum physiologique. Solution très légèrement hypertonique (sensiblement isotonique) à 9 p. 1.000. Dose injectée : 10 cc. de cette solution (chaque fois).

LAPIN N° I.	LAPIN N° II.
5 avril 1930.	5 avril 1930.
Âge : 3 mois.	Âge : 3 mois.
Poids : 1 kg. 850.	Poids : 1 kg. 760.
Examen du sang :	Examen du sang :
Globules rouges, 5.200.000;	Globules rouges, 4.700.000;
Globules blancs, 8.000;	Globules blancs, 8.000;
Hémoglobine, 90 p. 100.	Hémoglobine, 80 p. 100.
Formule leucocytaire :	Formule leucocytaire :
Polynucléés neutro, 48 p. 100 ;	Polynucléés neutro, 45 p. 100;
Lymphocytes, 26 p. 100;	Lymphocytes, 14 p. 100;
Moyens monos, 15 p. 100;	Grands monos, 15 p. 100;
Grands monos, 7 p. 100;	Moyens monos, 16 p. 100;
Eosinophiles, 3 p. 100;	Mastzellen, 4 p. 100;
Formes de transition, 1 p. 100.	Formes de transition, 6 p. 100.

LAPIN N° I.

Nombreuses hématies granulo-réticulo-filamenteuses. Polychromatophilie. Globulins en nombre sensiblement normal.

Série d'injections intraveineuses de citrate de soude (solution à 5 p. 10).

Chaque centimètre cube correspond à 0 g. 05 de citrate.

5 avril 1930, 0 g. 10 citrate;

8 avril 1930, 0 g. 15 citrate;

9 avril 1930, 0 g. 15 citrate;

12 avril 1930, 0 g. 20 citrate;

14 avril 1930, 0 g. 20 citrate;

15 avril 1930, 0 g. 25 citrate;

17 avril 1930, 0 g. 25 citrate;

25 avril 1930, 0 g. 25 citrate.

Aucun choc; aucune réaction, même légère, au cours de ces injections.

26 avril 1930.

Examen du sang (frottis colorés au bleu de méthylène à 1/500° et au biéosinate) :

LAPIN N° II.

Pas d'hématies granulo-réticulo-filamenteuses. Polychromatophilie. Globulins en nombre sensiblement normal.

Série d'injections intraveineuses de sérum physiologique (solution à 9 p. 1.000).

5 avril 1930, 10 cc.;

8 avril 1930, 10 cc.;

9 avril 1930, 10 cc.;

12 avril 1930, 10 cc.;

14 avril 1930, 10 cc.;

15 avril 1930, 10 cc.;

17 avril 1930, 10 cc.;

24 avril 1930, 10 cc.

Aucun choc; aucune réaction.

26 avril 1930.

Examen de sang (frottis colorés au bleu de méthylène à 1/500° et au biéosinate) :

LAPIN N° I.

Hématies granulo-réticulo-filamenteuses. Hématies polychro-matophiles. Assez nombreux globulins agglomérés autour des polynucléaires. La formule leucocytaire n'a pas sensiblement varié.

Le 26 avril : 0 g. 20 de citrate.

Le 28 avril : Numération :

Globules rouges, 6.000.000;

Globules blancs, 8.000;

Hémoglobine, 90 p. 100.

Poids : 2 kg. 600.

Le 1^{er} mai : 0 g. 20 de citrate.

Le 2 mai : 0 g. 25 de citrate.

LAPIN N° II.

Nombreuses hématies granulo - réticulo - filamenteuses (dont beaucoup sont polychromatophiles). Assez nombreux globulins. La formule leucocytaire n'a pas sensiblement varié.

Le 26 avril, 10 cc. de sérum.

Numération :

Globules rouges, 4.360.000;

Globules blancs, 6.000;

Hémoglobine, 70 p. 100.

Poids, 2 kg. 380.

Le 1^{er} mai : 10 cc. de sérum.

Le 2 mai : 10 cc. de sérum.

Le 3 mai 1930, les deux animaux sont sacrifiés (mort chloroformique).

Autopsie immédiate.

Résultats nécropsiques.

LAPIN N° I.

Aucune lésion viscérale.

Rate et foie normaux.

Moelle osseuse d'un os long (fémur) : nous apparaît comme abondante, fortement colorée (très rouge) et consistante;

LAPIN N° II.

Aucune lésion viscérale.

Rate et foie normaux.

Moelle osseuse d'un os long (fémur) : beaucoup moins abondante, beaucoup moins rouge et diffluente.

On pratique extemporanément des frottis de rate et de moelle osseuse.

Ces frottis sont colorés au biéosinate selon la technique habituelle.

Résultat de l'examen des frottis.

A. — *Moelle osseuse.*

LAPIN N° I.

Cellules indifférenciées en petit nombre.

Nombreuses hématies normales (on a l'impression d'un afflux). Ces hématies ont des dimensions très inégales.

Nombreux myélocytes avec prédominance des éosinophiles.

On trouve ici *trois éléments* particuliers :

- 1° Nombreux lymphocytes;
- 2° Hématies nucléées assez nombreuses;
- 3° Polynucléaires évolués (surtout éosinophiles).

On voit aussi des mononucléaires en assez grande quantité tels qu'on les rencontre dans le sang.

LAPIN N° II.

Très nombreuses cellules indifférenciées.

Hématies normales. Beaucoup moins nombreuses que pour le lapin n° I (dimensions très inégales).

Toute la gamme des myélocytes avec une forte prédominance des myélocytes éosinophiles.

On trouve de rares hématies nucléées.

Pas de polynucléaires ni de lymphocytes.

On a l'impression, chez le lapin n° I, d'une plus grande maturité des éléments.

B. — *Rate.*

Pas de différence notable entre les différents éléments rencontrés.

Considérations. — 1° Nous avons injecté à chacun de ces animaux des solutions voisines de l'isotonie, quoique légèrement hypertoniques.

Avec la solution citratée, nous avons obtenu chez le lapin n° I une augmentation nette du chiffre des globules rouges, tandis qu'avec le sérum physiologique, chez le lapin n° II,

nous avons observé un léger fléchissement du chiffre globulaire. Ces faits sont intéressants à rapprocher des expériences de ROGER et GARNIER, qui, injectant à divers animaux par voie intravasculaire des liquides isotoniques, obtinrent toujours une légère hypoglobulie, dans une proportion sensiblement voisine de celle que nous avons nous-même observée. Toutefois, l'hyperglobulie déterminée par la solution citratée ne nous paraît pas aussi considérable que l'affirme NORMET (ceci est peut-être dû au fait que nos injections ont été quotidiennement répétées).

2° Les globules blancs n'ont pas varié de nombre chez le lapin régulièrement citraté pas plus que les globulins. La formule leucocytaire ne nous a pas semblé avoir subi de modification appréciable.

3° La moelle osseuse du lapin n° I était manifestement, au point de vue macroscopique, une moelle en hyperfonctionnement. Les frottis médullaires pratiqués chez les deux animaux nous ont montré des différences appréciables, dont la plus typique est peut-être le fait pour la moelle du lapin n° I d'une évolution plus avancée, d'une maturité plus complète des cellules sanguines.

Cette étude comparative, qui nous a paru des plus intéressantes, mériterait d'être renouvelée. Elle est rendue un peu difficile chez le lapin par l'existence d'une parasitose extrêmement fréquente et d'origine vraisemblablement digestive. Aussi n'avons-nous attaché aucune importance aux examens répétés de sang étalé sur lames, examens qui auraient pu être entachés d'une certaine erreur.

CONCLUSIONS DE LA TROISIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

Chez l'animal normal, les injections intraveineuses de citrate de soude paraissent donc avoir une action nettement hématogène. Tout nous porte à penser qu'il s'agit là d'une stimulation des organes hématopoïétiques se traduisant par une hyperglobulie assez marquée, fait important méritant d'être mis à profit dans la thérapeutique des syndromes anémiques.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS CLINIQUES

Note préliminaire.

Les malades qu'il nous a été donné de suivre et de traiter et dont nous allons rapporter les observations sont tous des anémiques soignés dans les salles de médecine de l'Hôpital Saint-André. Quelques-uns d'entre eux ont été suivis par nous au Sanatorium Xavier-Arnozan.

Nous avons essayé de réunir ces malades en plusieurs groupes, chacun de ces groupes répondant à un essai de classification étiologique de l'anémie. Nous avons réservé un groupe à part pour les anémies dont la cause est restée inconnue, et qui demeurent, selon un mot dont on a abusé, « cryptogénétiques ».

Ces divers types d'anémie sont d'intensité très diverse; les uns répondent à un syndrome hématologique grave; d'autres se présentent avec une formule sanguine plus favorable, mais nous pouvons dire que, dans l'ensemble, les sujets traités par nous présentaient un syndrome anémique fixé, sans aucune tendance à l'amélioration spontanée et s'étant même montré pour certains d'entre eux, rebelles à d'autres essais thérapeutiques. L'évolution parfois fatale de certaines formes traitées par nous sans succès, et sur lesquelles d'ailleurs toutes les thérapeutiques étaient restées inopérantes, prouve que nous n'avons pas négligé de tenter l'impossible au risque de voir notre médication vouée à un échec.

Nous avons suivi personnellement tous ces malades pendant la durée du traitement; en ce qui concerne ceux qui ont quitté l'hôpital étant guéris, nous nous sommes efforcé soit de les revoir périodiquement, soit de nous informer de leur état auprès des personnes les plus autorisées.

Technique.

1° EXAMENS HÉMATOLOGIQUES. — Les examens hématologiques ont été pratiqués pour la plupart à l'Hôpital Saint-André, dans le laboratoire de M. le Professeur MAURIAC. Quelques-uns ont été effectués par nous-même dans les laboratoires de MM. les Professeurs CARLES, VERGER et LEURET. Enfin, comme nous l'exposerons un peu plus tard, nous avons procédé nous-même à quelques recherches complémentaires, destinées soit à éclaircir certains doutes, soit à nous apporter des indications précises sur un point particulier.

Le sang de nos malades a été examiné systématiquement avant tout traitement, en cours de traitement et à la fin.

Les examens fondamentaux et indispensables ont porté sur :

- Le chiffre des globules rouges;
- Le chiffre des globules blancs;
- Le taux de l'hémoglobine;
- La formule leucocytaire.

Nous nous sommes astreint à pratiquer personnellement des examens répétés pour suivre de plus près l'évolution des diverses cellules sanguines.

Dans les cas où nous avons opéré nous-même, nous avons utilisé les procédés de technique habituels :

Numération globulaire : Au moyen de l'appareil mélangeur de POTAIN, en utilisant le liquide suivant, qui nous a été très précieux pour la détermination du chiffre des leucocytes :

- Chlorure de sodium, 0 g. 60;
- Oxalate de potasse, 0 g. 10;
- Eau distillée, 100 cc.;
- Bleu de toluidine à 1 p. 1.000, q. p. colorer.

Taux de l'hémoglobine : Echelle colorimétrique de Tallquist ou hémoglobininètre de Gowers.

Formule leucocytaire et examen du sang sur lames : Technique de M. le Professeur SABRAZÈS : bleu de méthylène à 1/500 permettant une lecture rapide et facile du frottis (globules blancs bien individualisés, type particulier d'hématies, établissement de la formule leucocytaire, de la valeur nucléaire, du quotient neutro-leucocytaire de SABRAZÈS).

2° POSOLOGIE. — Les solutions de citrate de soude employées par nous ont toujours été des solutions fraîchement préparées avec le sel indiqué au début de cette étude.

Nous avons employé des taux variables. Le plus couramment, c'est la solution à 10 p. 100 que nous avons utilisée, solution nettement hypertonique dont voici la formule :

Citrate de soude, 1 gramme.

Eau distillée stérilisée, 10 cc.

(Stériliser pour injection intraveineuse.)

Nous avons fait cependant un assez large emploi de la solution sensiblement isotonique à 5 p. 100 et de celle à 3 p. 100 (cette dernière adoptée par NORMET). Nous avons utilisé ce taux de dilution dans tous les cas où les sujets nous paraissaient profondément anémiés ou intoxiqués, et où nous étions en droit de redouter de petites manifestations de choc. Nous avons absolument rejeté l'emploi des solutions fortement hypertoniques (citrate de soude à 30 p. 100), sauf dans un cas où nous avons été appelé à traiter une hémoptysie et où l'administration de cette solution nous a fourni quelques indications particulières sur lesquelles nous reviendrons.

3° MODE D'ADMINISTRATION. — Nous avons toujours injecté le citrate de soude par voie intraveineuse dans les veines du pli du coude, selon la technique classique des injections, mais avec cependant une lenteur toute particulière, en ayant soin de laisser le sang veineux se mélanger au citrate dans l'intérieur de

la seringue, de façon à injecter un mélange de sang et de citrate plutôt qu'une solution aqueuse de ce médicament.

Les injections ont toujours été faites le matin à jeun dans le décubitus dorsal.

La quantité de liquide injecté chaque fois, variable selon le taux de chaque solution, correspondait à une dose de citrate allant de 0 g. 50 à 1 g. 50. Dans aucun cas, nous n'avons dépassé ce dernier chiffre; nous l'avons rarement atteint. Le plus souvent, la dose de citrate administrée à chaque injection était de 0 g. 75 ou de 1 gramme (ce qui fait 10 cc. de la solution à 1/10^e). Nous avons commencé ordinairement le traitement à la dose de 0 g. 50.

Nous avons d'abord adopté une méthode voisine de celle de NORMET (première manière), en espaçant nos injections de cinq à six jours et en faisant une série de 6 à 7 injections (bien se rappeler qu'il faut attendre environ deux semaines après la dernière injection pour obtenir un résultat définitif).

Puis, nous avons réalisé des injections plus rapprochées, même quotidiennes, « en salves » de 5 à 6, selon la méthode de NORMET (deuxième manière), avec arrêt d'une semaine ou deux, et reprise d'une nouvelle série.

Nous ne croyons pas d'ailleurs que l'on doive attacher une grande importance à ces divers procédés de technique. Ce qu'il faut retenir, croyons-nous, c'est la nécessité d'instituer un traitement assez prolongé et de ne renoncer à la méthode, dans le cas d'insuccès, qu'après un nombre suffisant d'injections.

Ayant pratiqué personnellement la presque totalité de ces injections, nous pouvons dire que nous n'avons jamais rencontré aucune difficulté sérieuse s'opposant à l'application de la méthode; la sclérose veineuse est presque insignifiante avec les solutions employées et n'est en aucun point comparable à celle réalisée par d'autres médicaments (le salicylate de soude par exemple); quant aux prétendus accidents observés et signalés par les auteurs, nous sommes aujourd'hui absolument convaincu qu'en procédant de la manière ci-dessus indiquée, ils

sont *rare*s et *bénins*. Nous n'avons jamais eu besoin, pour les éviter, de modifier notre formule dans le sens indiqué par NORMET (association de citrate de magnésie ou de solution de gomme arabique).

Par contre, nous avons préféré écarter délibérément certains malades susceptibles de présenter des accidents au cours de cette médication. C'est ainsi que nous avons renoncé à faire des injections intraveineuses de citrate de soude à des aortiques, à des sujets en menace de phlébite, à d'autres ayant présenté des réactions diverses au cours d'injections intraveineuses.

Selon le conseil de NORMET, nous n'avons jamais associé au traitement citraté le traitement par les métaux colloïdaux, très en vogue à l'heure actuelle. Dans un cas désespéré, où cette médication a été tentée, d'ailleurs, sans effet, à la suite de notre thérapeutique, nous avons eu soin de suspendre immédiatement cette dernière.

Notre médication a été employée à l'exclusion de toute autre thérapeutique. Au cours de l'administration du citrate, nous avons préféré supprimer tout médicament (qu'il soit ou non dirigé contre l'anémie).

Dans certains cas, nous avons eu recours à des observations comparées, soit chez le même sujet, dont l'anémie a été traitée par des moyens divers, soit chez des sujets différents, présentant une anémie de même nature et de même étiologie.

Nous présenterons au terme de cette étude quelques observations purement cliniques, dépourvues de contrôle hématologique et, par suite, d'une grande partie de leur valeur, mais qui ne semblent pas cependant complètement dénuées d'intérêt parce que les faits observés ont été d'une netteté absolue. Nous terminerons par la mise en relief de quelques observations complémentaires destinées à bien mettre en évidence l'action du citrate de soude sur un certain nombre d'éléments importants et susceptibles de jouer un rôle dans l'évolution du syndrome anémique.

PREMIER GROUPE

Anémies cryptogénétiques.

OBSERVATION I.

Anémie cryptogénétique, consécutive à des hémorragies intestinales répétées de cause inconnue. Traitement par injections intraveineuses de citrate de soude (Solution à 3 p. 100). Guérison.

C... (Clovis), 57 ans, salle 15, service de M. le Professeur CARLES. Il s'agit d'un arriéré mental que l'on ne peut interroger.

D'après les renseignements obtenus, ce malade aurait eu, un mois auparavant, des hématomésès abondantes suivies de melæna.

Examen du malade à l'entrée (28 mai 1929). — Déchéance complète de l'état général. Sujet très anémié; teint pâle; conjonctives et lèvres totalement décolorées. Thorax et abdomen d'une maigreur extrême. Fonte des masses musculaires. Température, 37 degrés. Le sujet produit l'impression d'un moribond.

La langue est sèche, presque rôtie; l'examen de l'abdomen ne révèle rien. Foie et rate normaux; pas de ganglions.

Toucher rectal négatif. Selles « gris fer », coloration due au bismuth absorbé en quantité par le malade avant son entrée à l'hôpital.

Pas d'œdème au niveau des membres inférieurs.

Tension artérielle très basse. Au Pachon : Mx, 9; Mn, 4; Io, 2.

Rien du côté des autres appareils.

On pense soit à une anémie symptomatique d'un néoplasme intestinal, soit à une anémie à type pernicieux.

Examen du sang à l'entrée (2 juin 1929) :

Hémoglobine, 50 p. 100;

Globules rouges, 2.410.000;

Globules blancs, 13.600;

Valeur globulaire sensiblement égale à l'unité.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 73 p. 100;

Eosinophiles, 1 p. 100;

Grands monos, 9 p. 100;

Moyens monos, 11 p. 100;

Lymphocytes, 6 p. 100.

Anisocytose, poïkilocytose. Pas de normoblastes, mais nombreuses hématies granulo-réticulo-filamenteuses.

Traitement. — On décide de tenter un traitement au citrate de soude (solution à 3 p. 100).

Le 4 juin 1929 : première injection, 10 cc. de la solution.

Le 7 juin 1929 : deuxième injection, 20 cc. de la solution.

Il semble, au point de vue clinique, qu'il y ait déjà une légère amélioration de l'anémie.

Le 12 juin : 25 cc. de la solution.

Le 20 juin : 30 cc. de la solution.

Le 22 juin : Examen du sang : Hématies, 2.210.000;

Leucocytes, 4.800;

Hémoglobine, 60 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 61 p. 100;

Grands monos, 31 p. 100;

Moyens monos, 7 p. 100;

Cellules de Türk, 1 p. 100.

Anisocytose. Poïkilocytose. Présence d'hématies nucléées du type normoblaste. Nombreuses hématies granulo-réticulo-filamenteuses.

Si le nombre des hématies n'est pas augmenté, il y a, par contre, bouleversement complet de la formule leucocytaire.

D'autre part, au point de vue clinique, le malade qui à son arrivée, avait encore quelques hémorragies intestinales, n'en a plus

présenté depuis le début du traitement. L'appétit est excellent, les muqueuses paraissent plus colorées, l'œil est plus vif, mais comme il s'agit d'un *minus habens*, l'examen clinique ne peut être que rigoureusement symptomatique.

Le 26 juin : 30 cc. de la solution à 3 p. 100.

Le 8 juillet : 40 cc. de la solution à 3 p. 100.

Le 11 juillet : Nouvel examen de sang (sur lames) : Anisocytose. Poikilocytose. Hématies nucléées du type normoblaste.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 60 p. 100;

Lymphocytes, 18 p. 100;

Grands monos, 8 p. 100;

Moyens monos, 10 p. 100;

Eosino, 2 p. 100;

Mastzellen, 2 p. 100.

Le malade se lève, va et vient dans la salle, son appétit est excellent. Les selles sont toujours normales (pas de sang).

Le 22 juillet 1929 : 50 cc. de la solution à 3 p. 100.

26 juillet : Numération :

Globules rouges, 2.870.000;

Hémoglobine, 65 p. 100.

Comme on le voit, l'augmentation est faible, mais existe cependant.

Cliniquement, l'amélioration est énorme.

3 août : 60 cc. de la solution à 3 p. 100;

12 août : 40 cc. de la solution à 3 p. 100.

Examen du sang le 16 août :

Hémoglobine, 80 p. 100;

Hématies, 3.800.000;

Leucocytes, 4.000.

Valeur globulaire, un peu augmentée.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 35 p. 100;

Lymphocytes, 10 p. 100;

Grands monos, 38 p. 100;

Eosinophiles, 14 p. 100;

Mastzellen, 1 p. 100;

Cellules de Rieder;

Cellules de Türck, 1 p. 100.

Malheureusement, le malade part le 8 septembre 1929. Une nouvelle numération pratiquée la veille de son départ indique un chiffre globulaire de 4.000.000. L'état de santé (physique) de notre sujet est excellent : c'est un homme valide qui marche et s'alimente.

Envoyé dans un asile.

Quelques mois après, il était toujours en bon état de santé physique.

Considérations. — Ce cas, très intéressant, où nous avons pu assister, sous l'influence de la médication citratée, à la transformation complète d'un malade entré dans un état d'asthénie extrême, nous montre que ce mode de traitement doit être pratiqué parfois pendant un temps très long avant de donner des résultats satisfaisants. L'échec des premières injections, hématologiquement constaté, ne doit pas faire arrêter dès le début une thérapeutique susceptible de donner un peu plus tard des résultats inespérés. A noter ici l'inversion tout à fait typique de la formule leucocytaire, la transformation de la polynucléose en mononucléose accompagnée d'une éosinophilie extrêmement accentuée. L'examen clinique permettait de suivre régulièrement cette évolution de la formule sanguine et même de pressentir l'amélioration hématologique avant de la constater.

OBSERVATION II.

Anémie cryptogénétique. Traitement par injections intraveineuses de citrate de soude (solution à 3 p. 100). Amélioration notable.

R... (Gabriel), 55 ans, bûcheron, salle 14, service de M. le Professeur CARLES.

Entre à l'hôpital le 14 septembre 1929 pour faiblesse générale accompagnée d'anémie.

Antécédents personnels. — Ethylisme, doute au point de vue spécificité possible.

Avait présenté quelques mois auparavant des douleurs articulaires (genoux, cheville) coïncidant avec un écoulement urétral.

Histoire de la maladie. — Début vers mai-juin 1929: perte des forces, amaigrissement marqué; le malade ne peut plus travailler. En même temps, diarrhée abondante. Pas de douleurs abdominales ni de sang dans les selles.

Examen à l'entrée (24 septembre 1929). Aspect général: teint d'une pâleur extrême (existe depuis longtemps au dire du malade).

Décoloration totale des conjonctives et de toutes les muqueuses. La langue est rose pâle.

Pas de température. Amaigrissement marqué sans être toutefois très prononcé. Pas d'œdème des membres inférieurs.

Adénopathie inguinale bilatérale; pas de ganglions axillaires, mais deux petits ganglions sus-épitrochléens.

Pas de splénomégalie; pas de douleurs osseuses.

Appareil digestif. — Denture en très mauvais état. Pas de troubles gastriques, pas de points douloureux abdominaux. Selles normales. Toucher rectal négatif.

Appareil circulatoire. — Cœur: très léger souffle systolique de l'aorte.

Pouls à 70, égal, régulier, assez serré.

T. A. (au Pachon): Mx, 15; Mn, 5; Io, 2,5.

Système nerveux. — Pas de troubles pupillaires.

Réflexes légèrement diminués au niveau des membres inférieurs.

Appareil génital. — Existence de trois érosions circumméatiques.

Appareil urinaire. — Analyse d'urines négative.

Coefficient de Maillard: 0,086.

Examens de laboratoire:

... Réaction de Bordet-Wassermann négative;

Examen des selles négatif;

Examen radioscopique du tube digestif, rien d'anormal.

A son entrée à l'hôpital, le malade reçoit une série de piqûres de cyanure de Hg (10 injections du 16 septembre au 27 septembre 1929).

Examen hématologique. — Examen du sang pratiqué à la fin de ce traitement (le 27 septembre) :

Globules rouges, 1.420.000;

Globules blancs, 5.600;

Taux de l'hémoglobine, 65 p. 100. Liséré plasmatique;

Valeur globulaire, nettement augmentée (supérieure à 2).

Formule leucocytaire :

Polynucléés neutro, 51 p. 100;

Eosinophiles, 5 p. 100;

Grands monos, 14 p. 100;

Moyens monos, 15 p. 100.

Lymphocytes, 15 p. 100.

Temps de saignement : Très diminué, une demi-minute.

Temps de coagulation: Diminué, sept à huit minutes.

Anisocytose. Poikilocytose. Hématies granulo-réticulo-filamenteuses en nombre assez considérable. Pas d'hématies nucléées. Très peu de globulins.

Image neutrophile d'Arneth : Très déviée vers la droite.

Traitement. — On décide de commencer les injections intraveineuses de citrate de soude (solution à 3 p. 100, type NORMET).

Série des injections :

1 ^{re} le 27 septembre	40 cc.
2 ^e le 29 septembre	40 cc.
3 ^e le 3 octobre	50 cc.
4 ^e le 8 octobre	50 cc.
5 ^e le 11 octobre	50 cc.
6 ^e le 14 octobre	50 cc.
7 ^e le 22 octobre	50 cc.

Examen du sang le 14 octobre 1929 :

Globules rouges, 2.980.000;

Globules blancs, 7.200;

Taux de l'hémoglobine, 85 p. 100;

Valeur globulaire, toujours très augmentée.

Formulé leucocytaire :

Polynucléés neutro, 68 p. 100;

Grands monos, 2 p. 100;

Eosinophiles, 12 p. 100;

Moyens monos, 12 p. 100;

Lymphocytes, 6 p. 100.

Anisocytose et poikilocytose modérées. Très rares hématies granuloréticulo-filamenteuses. Pas d'hématies nucléées. Assez nombreux globulins.

Image neutrophile d'Arneth : Toujours très déviée vers la droite. Le sang coagule avec une très grande rapidité (ce fait n'est pas en faveur de l'action anticoagulante de la solution citratée).

Nouvelle numération le 28 octobre 1929 :

Hématies, 3.200.000;

Globules blancs, 3.200.

Formule leucocytaire :

Polynucléées neutres, 73 p. 100;

Eosinophiles, 2 p. 100;

Grands monos, 14 p. 100;

Moyens monos, 7 p. 100;

Lymphocytes, 4 p. 100.

Légère poikilocytose.

Cliniquement : Amélioration notable qui va chaque jour en s'accroissant. Malheureusement, le malade, décidé à quitter l'hôpital le plus tôt possible, ne peut bénéficier d'une nouvelle série de citrate.

Il part nettement amélioré (depuis nous n'avons pu obtenir aucun renseignement sur l'état actuel de ce malade).

Considérations. — La cause exacte de ce syndrome anémique avec valeur globulaire considérablement augmentée demeure inconnue. La spécificité et la parasitose auxquelles on a tout d'abord pensé restent douteuses.

En tout cas, action nettement favorable des injections intra-veineuses de citrate; augmentation régulière du nombre des globules rouges, élévation du taux de l'hémoglobine, inversion complète de la formule leucocytaire; à la mononucléose fait suite la polynucléose.

OBSERVATION III.

Anémie cryptogénétique à type pernicieux. Traitement : méthode de Whipple au début, puis injections intraveineuses de citrate de soude (solution à 3 p. 100). Guérison.

J... (Adolphe), salle 15, lit 30, 33 ans, crieur aux Halles (service de M. le Professeur VERGER).

Entre à l'hôpital le 17 juin 1929 pour anémie.

Antécédents. — Il s'agit d'un malade chez lequel on relève : 1° des antécédents éthyliques; 2° quelques antécédents intestinaux; en 1917, diarrhée avec selles sanglantes. Cependant, n'a jamais eu de vomissements ni douleurs abdominales. Les selles, par moments, ont été décolorées sans que le malade ait présenté de l'ictère.

Histoire de la maladie. — Il y a trois mois : Hémorragies intestinales abondantes (sang rouge). Anémie marquée. Diminution de l'appétit et du poids. Ces hémorragies ont cessé quelques jours avant l'entrée du malade à l'hôpital.

Il y a deux mois : Apparition d'œdèmes sous-cutanés (au niveau des membres inférieurs, des bourses, de l'abdomen, de la face). Pas d'œdèmes viscéraux. Ces œdèmes disparaissent au moment de l'entrée à l'hôpital (en même temps se manifeste une forte polyurie atteignant un jour 4 l. 700).

Examen clinique. — Le malade se présente surtout comme un grand anémié (pâleur cireuse de tous les téguments, décoloration absolue des muqueuses, asthénie très marquée; malade confiné au lit). Pas de douleurs osseuses. Pas de splénomégalie ni d'adénopathie. Poids à l'entrée, 48 kg. 850.

Examen hématologique (20 juin 1929) :

Hématies, 4.540.000;

Globules blancs, 7.200;

Taux de l'hémoglobine, 30 p. 1000;

Valeur globulaire, 1.

Temps de saignement : 3 minutes 30 secondes.

Formule leucocytaire :

Polynucléées neutro, 59 p. 100;

Grands monos, 12 p. 100;

Moyens monos, 4 p. 100;

Lymphocytes, 23 p. 100;

Cellules de Rieder, 1 p. 100.

Examen des autres appareils :

Appareil respiratoire. — Comme le malade crache, on examine ses crachats. Recherche du B. K. négative. Auscultation négative.

L'examen au Gram indique une grande quantité de pneumocoques.

Appareil digestif. — Toucher rectal négatif.

L'examen des selles ne révèle aucun parasite ni kyste.

Appareil urinaire. — L'examen des urines ne révèle ni sucre ni albumine. L'élimination chlorurée est normale.

L'élimination azotée est quelque peu diminuée.

Dosage de l'urée sanguine : 0 gr. 10.

Constante d'Ambard : $K=0,038$.

Traitement. — 1° Foie de veau : Le malade est mis au régime de WHIPPLE le 22 juin (foie de veau cru, 250 grammes par jour).

Nouvelle numération le 27 juin :

Hématies, 1.920.000;

Globules blancs, 4.800;

Hémoglobine, 20 p. 100 (diminution de la valeur globulaire).

Numération le 4 juillet 1929 :

Hématies, 2.600.000.

Le 16 juillet 1929 : Nouvel examen de sang :

Hématies, 2.400.000;

Hémoglobine, 40 p. 100.

2° Traitement citraté : On cesse le foie de veau à la date du 15 juillet 1929 et on décide d'instituer le traitement au citrate de soude, tout au moins à titre d'essai (solution à 3 p. 100).

Première injection le 16 juillet : 40 cc. de la solution (1 gr. 20 de citrate).

Aucune réaction : ni frisson, ni élévation de température.

Le 19 juillet : Examen du sang sur lames :

Anisocytose et poïkilocytose marquées;

Polychromatophilie; ébauche de réaction normoblastique;

Pas d'hématie granulo-réticulo-filamenteuse.

Formule leucocytaire :

Polynucléées neutro, 50 p. 100;

Grands monos, 10 p. 100;

Moyens monos, 12 p. 100;

Lymphocytes, 22 p. 100;

Cellules indifférenciées, 6 p. 100;

Cellules de Türk, 2 p. 100.

Le 22 juillet : deuxième injection (45 cc. de la solution à 3 p. 100).

Le 25 juillet : troisième injection (50 cc. de la solution à 3 p. 100).

Le même jour, l'examen du sang pratiqué sur lames donne les résultats suivants :

Anisocytose et poïkilocytose très marquées;

Très rares hématies granulo-réticulo-filamenteuses;

Pas une seule hématie nucléée du type normoblaste.

Valeur nucléaire (d'après la figure neutrophile d'Arneth) : 320
(tendance à la déviation vers la droite).

Formule leucocytaire :

Polynucléées neutro, 46 p. 100;

Grands monos, 11 p. 100;

Moyens monos, 17 p. 100;

Lymphocytes, 21 p. 100;

Eosinophiles, 4 p. 100;

Cellules d'irritation, 1 p. 100.

(Il semble que les formes jeunes rencontrées dans la dernière formule aient évolué vers l'âge adulte.)

Le 29 juillet : Quatrième injection (50 cc. de la solution à 3 p. 100).

Le 31 juillet : Numération :

Hématies, 3.640.000;

Globules blancs, 4.400;

Taux de l'hémoglobine, 60 p. 100;

Valeur globulaire légèrement inférieure à l'unité.

Formule leucocytaire :

Polynucléées neutro, 46 p. 100;

Eosinophiles, 10 p. 100;

Grands monos, 17 p. 100;

Moyens monos, 20 p. 100;

Lymphocytes, 7 p. 100.

Au point de vue clinique : amélioration; le malade se sent mieux, va et vient dans la salle, remplit les fonctions d'aide-infirmier, a de l'appétit; sur les joues, au niveau des pommettes, on voit apparaître une coloration rosée, ainsi qu'au niveau du pavillon de l'oreille. Les lèvres, tout en restant encore assez pâles, sont plus colorées. On décide de continuer les injections de citrate dont l'effet paraît nettement favorable.

2 août 1929 : injection de 50 cc. de la solution à 3 p. 100.

5 août 1929 : injection de 50 cc. de la solution à 3 p. 100;

8 août 1929 : injection de 50 cc. de la solution à 3 p. 100.

Arrêt du citrate du 8 août au 18 août. Pas d'autre médication dans l'intervalle.

Grosse amélioration clinique.

18 août : Injection de 50 cc. de la solution à 3 p. 100.

Entre le 18 août et le 9 septembre, le malade reçoit 4 injections (de 50 cc. chacune).

Le 9 septembre 1929 : Poids, 60 kg. 400.

Examen du sang :

Hémoglobine, 70 p. 100;

Hématies, 4.240.000;

Globules blancs, 6.400.

Formule leucocytaire :

Polynucléées neutro, 44 p. 100;

Eosinophiles, 13 p. 100;

Grands monos, 25 p. 100;

Moyens monos, 10 p. 100;

Lymphocytes, 6 p. 100;

Mastzellen, 1 p. 100;

Cellules de Rieder, 1 p. 100.

Une hématie nucléée. Anisocytose et poikilocytose très légères.

Pas d'hématies granulo-réticulo-filamenteuses. Assez nombreux globulins.

Du 14 septembre au 14 octobre 1929, on pratique 7 injections de citrate (chacune de 50 cc. de solution à 3 p. 100).

Examen du sang le 11 octobre 1929;

Hémoglobine, 80 p. 100;

Globules rouges, 4.487.000;

Globules blancs, 8.800;

Valeur globulaire toujours très légèrement inférieure à 1.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 59 p. 100;

Grands monos, 13 p. 100;

Moyens monos, 11 p. 100;

Lymphocytes, 17 p. 100.

Pas de poikilocytose ni d'anisocytose.

Globulins en nombre sensiblement normal.

Image neutrophile d'Arneth légèrement déviée vers la droite.

Poids le 11 octobre 1929 : 62 kg. 250.

La dernière injection de citrate a lieu le 14 octobre 1929.

Le traitement n'est pas renouvelé.

Le malade quitte l'hôpital parfaitement guéri. Il revient quelque temps après; la guérison persiste; il a pu reprendre son métier de crieur aux Halles.

En mars 1930, nous avons eu l'occasion de revoir le malade, qui est en très bon état de santé; il a même augmenté de poids et il continue à exercer son métier.

Considérations. — La méthode de WHIPPLE employée au début du traitement a eu sans aucun doute un effet très favorable. Elle a été appliquée pendant trois semaines environ. Mais toute l'amélioration consécutive a été obtenue au moyen des injections intraveineuses de citrate de soude : augmentation régulière du nombre des globules rouges, des globules blancs, du taux de l'hémoglobine, avec cependant une impossibilité pour la valeur globulaire de demeurer égale à l'unité; modification complète de la formule leucocytaire, qui, en fin de traitement, est redevenue sensiblement normale après être passée

par une phase d'éosinophilie très intense. Ce cas, qu'il nous a été donné de suivre pour ainsi dire jour par jour, nous a vivement impressionné, car nous avons pu assister cliniquement et hématologiquement à une véritable restauration sanguine du sujet. Il s'agit ici d'un succès thérapeutique durable, dont une grosse part reste indiscutablement à l'actif du citrate de soude.

OBSERVATION IV.

Anémie cryptogénétique à type pernicleux. Traitée par des médications diverses : citrate de soude, méthode de Whipple, traitement arsenical, transfusions sanguines. Efficacité de la méthode de Whipple : amélioration momentanée.

D... (René), 33 ans, cimentier, salle 14, lit n° 30, service de M. le Professeur CARLES.

Entré dans le service, à la date du 3 mai 1929, pour anémie.

Antécédents personnels. — Pas de maladie infectieuse dans l'enfance. A l'âge de 5 ans, aurait reçu une fourche à dents au niveau de l'angle interne de l'œil; depuis ce jour, déclare avoir complètement perdu la vue de ce côté. A ce moment, le malade fut atteint d'hémiplégie droite (serait resté dix-huit mois au lit). Aucun stigmate d'hémophilie.

Histoire de la maladie. — Au début de janvier 1929, épistaxis très abondante. Rentré chez lui, le malade fait venir son médecin qui le traite et le met au repos. Les jours suivants, les épistaxis se reproduisent et nécessitent l'envoi du malade à l'hôpital d'Angoulême, où il reste deux mois, présentant des épistaxis environ une fois par semaine. Anémie profonde.

Examen à l'entrée (8 mai 1929). — Pâleur extrême du sujet. Les téguments sont de teinte cireuse. Les muqueuses (buccale, linguale, conjonctivale) sont très décolorées. Pas de température.

La langue, légèrement saburrale au centre, est rose à la pointe, sans érosions. Le pouls est à 96. Pas de taches purpuriques ni d'éruptions cutanées.

Examen hématologique :

Globules rouges, 4.620.000;

Globules blancs, 8.400;

Taux de l'hémoglobine, 40 p. 100;

Pas de liséré plasmatique.

Valeur globulaire, un peu augmentée (légèrement supérieure à l'unité).

Pas d'hématies nucléées.

Epreuve du temps de saignement : 2 minutes.

Temps de coagulation : normal.

Résistance globulaire (aux solutions hypotoniques) notablement augmentée : l'hémolyse ne commence qu'à 2,5 p. 1.000.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 76 p. 100;

Eosinophiles, 2 p. 100;

Grands monos, 9 p. 100;

Moyens monos, 10 p. 100;

Lymphocytes, 2 p. 100;

Mastzellen, 1 p. 100.

Rate. — Non décelable à la palpation, mais légèrement perceptible.

Ganglions. — Pas d'adénopathies, pas d'hypertrophie amygdalienne.

Moelle osseuse. — Pas de douleurs au niveau des os.

Appareil digestif. — Denture en mauvais état.

Abdomen : rien à signaler. Selles normales et régulières.

Examen : rares œufs de trichocéphales et d'ascaris.

Toucher rectal négatif.

Foie petit.

Appareil circulatoire. — Pouls 96, égal et régulier.

T. A. (Pachon) : Mx, 13; Mn, 4; Io, 3.

Cœur : Dans la région mésocardiaque, on aperçoit un souffle systolique qui disparaît par les changements de position. On n'entend pas de souffle au niveau de la pointe et dans l'aisselle. Pas de souffles jugulaires.

Système nerveux. — Séquelle d'hémiplégie ancienne se traduisant par une exagération des réflexes du côté droit.

Le malade se plaint surtout de céphalée avec bourdonnement dans l'oreille droite, « bruits de moulins à vent », dit-il.

Traitement. — On décide d'essayer un traitement par les injections intraveineuses de citrate de soude (solution à 5 p. 100);

Première injection le 4 mai 1929, 0 g. 50 de citrate;

Deuxième injection le 7 mai 1929, 1 gramme de citrate.

Le 8 mai, on aperçoit une petite ébauche de coloration au niveau des pommettes.

Dans la nuit du 9 au 10 mai, hémorragie nasale abondante.

On décide d'abandonner le citrate qui ne paraît pas indiqué vu la fréquence des hémorragies et on commence à donner au malade de l'Hépatrol : 2 à 3 ampoules par jour (chaque ampoule correspond à 125 grammes de foie frais).

Sous l'influence de ce traitement, amélioration sensible de l'anémie et diminution notable des épistaxis (puisque le malade reste environ un mois sans en présenter de nouvelles). On voit ici, bien mise en valeur, l'indication toute spéciale de la méthode de WHIPPLE.

L'hématologie confirme ces faits : amélioration progressive de la formule sanguine :

Le 22 mai 1929 :

Hémoglobine, 70 p. 100;

Globules rouges, 2.220.000;

Globules blancs, 6.600.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 58 p. 100;

Eosinophiles, 2 p. 100;

Grands monos, 18 p. 100;

Moyens monos, 9 p. 100;

Lymphocytes, 11 p. 100;

Cellules de Rieder, 1 p. 100;

Mastzellen, 1 p. 100.

Le 31 mai 1929 :

Hémoglobine, 73 p. 100;

Hématies, 3.190.000;

Globules blancs, 5.600.

Formule leucocytaire :

Polynucléées neutro, 56 p. 100;

Eosinophile, 3 p. 100;

Grands monos, 24 p. 100;

Moyens monos, 12 p. 100;

Lymphocytes, 4 p. 100;

Mastzellen, 1 p. 100;

Le 10 juin 1929, nouvel examen de sang :

Hématies, 3.260.000;

Globules blancs, 3.600;

Taux de l'hémoglobine, 75 p. 100.

Valeur globulaire nettement augmentée.

Formule leucocytaire :

Polynucléées neutro, 54 p. 100;

Eosinophiles, 8 p. 100;

Grands monos, 21 p. 100;

Moyens monos, 16 p. 100;

Lymphocytes, 11 p. 100;

Quelques hématies polychromatophiles.

Le 15 juin, épistaxis très abondant : malade traité par tamponnement et sérum physiologique intraveineux, huile éthéro-camphrée. On fait alors 3 ou 4 injections sous-cutanées de liqueur de Fowler (en commençant à 1/2 cc.). Pas d'amélioration notable au point de vue clinique.

25 juin : Petite épistaxis.

10 juillet : Hémorragie très abondante. Le malade est traité par la méthode des petites transfusions sanguines. Pas d'amélioration sensible.

Le 20 juillet, le malade part dans un état d'anémie très prononcé. Le pronostic est des plus fâcheux.

Considérations. — Il s'agit ici d'une observation destinée à servir de terme de comparaison avec la méthode citratée.

Même processus d'inversion de la formule leucocytaire, même ascension régulière du chiffre des globules rouges, avec cependant une tendance plus nette à l'augmentation de la valeur globulaire.

Il eût été possible, croyons-nous, de continuer la médication au citrate, mais en employant un taux de concentration beaucoup plus élevé (solution antihémorragique). Cependant, vu la fréquence des accidents de choc observés au cours de l'injection de ces solutions (surtout chez des sujets considérablement affaiblis), il nous a paru préférable de recourir à la médication hépatique. Cette dernière s'est d'ailleurs montrée, dans ce cas, nettement supérieure à toutes les thérapeutiques employées.

DEUXIEME GROUPE

Anémies symptomatiques.

A. — Anémies posthémorragiques médicales.

OBSERVATION V.

Anémies posthémorragiques (hématémèse par ulcère de la petite courbure). Traitée d'abord chirurgicalement (transfusion sanguine), puis médicalement : injection intraveineuses de citrate de soude (solution à 3 p. 100). Amélioration très nette de l'anémie.

L... (Gaston), 37 ans, jardinier, salle 15, service de M. le Professeur VERGER.

Entre d'abord à l'Hôpital Saint-André le 14 août 1929, salle 17, pour hémorragie gastro-intestinale.

La veille (13 août), le malade avait été pris d'un besoin urgent d'aller à la selle et avait présenté du melæna. Le 14 août, au réveil, nouvelle hémorragie intestinale accompagnée d'une hématémèse abondante. Il est transporté d'urgence à l'Hôpital Saint-André dans un état de faiblesse extrême.

Le soir même (14 août à 23 heures), après reproduction de l'hématémèse, intervention chirurgicale pratiquée par M. le Docteur MARGENDIE : laparotomie, incision de l'estomac, exploration exo et endogastrique, mais l'intervention reste blanche.

Une transfusion de sang est pratiquée (200 grammes environ).

Les jours suivants : sérum de Hayem sous-cutané.

Amélioration légère, mais apparition d'un foyer de congestion pleuro-pulmonaire droit qui persiste encore à l'arrivée du malade salle 15.

En raison de son anémie, qui rend pour le moment toute inter-

vention nouvelle impossible, le malade est transféré salle 15, en médecine, pour y être traité momentanément.

On peut alors l'interroger et on obtient les renseignements suivants :

Antécédents. — Gazé pendant la guerre.

Histoire de la maladie. — Passé gastrique remontant à 1918-1919. Au début, douleurs vagues au niveau du creux épigastrique, avec parfois vomissements.

Période d'accalmie pendant deux ans.

Reprise ensuite avec alternative d'aggravation de sédation. Depuis un an, accroissement des douleurs.

En 1928, au mois d'août, melæna assez abondant sans hématemèse.

Le malade n'a jamais été examiné à l'écran radioscopique.

Examen du malade. — Sujet très pâle, d'une faiblesse extrême, conjonctives complètement décolorées. Plus d'hémorragie depuis l'intervention.

Appareil circulatoire : Pouls, 90.

T. A. : Mx, 10; Mn, 8; Io, 1.

Cœur : Rien à signaler.

Examen des urines : 0 g. 10 d'albumine.

Assez nombreuses hématies.

Sang : Réaction de Bordet-Wassermann négative.

Chimisme gastrique :

Liquide de stase à jeun, très peu abondant;

Après le repas d'épreuve, pas d'hyperchlorhydrie.

Le malade n'étant pas encore transportable, on remet à un peu plus tard un examen radioscopique. On va s'appliquer pour le moment à remonter l'état général et en particulier à traiter l'anémie.

Examen du sang le 20 septembre 1929 (c'est-à-dire près de quarante jours après l'intervention) :

Hémoglobine, 50 p. 100;

Globules rouges, 2.780.000;

Globules blancs, 6.800.

Valeur globulaire, très légèrement inférieur à 1.

Anisocytose. Poikilocytose.

Rares hématies granulo-réticulo-filamenteuses. 2 hématies nucléées. Très nombreux globulins.

Image neutrophile d'Arneth : Nettement déviée vers la droite.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 84 p. 100;

Eosinophiles, 1 p. 100;

Grands monos, 5 p. 100;

Moyens monos, 4 p. 100; .

Lymphocytes, 6 p. 100.

Temps de saignement : Normal.

Temps de coagulation : Diminué de moitié (il s'agit vraisemblablement d'un processus de défense : hypercoagulabilité consécutive aux hémorragies [ARLOING, ARTHUS, CARNOT, Marcel BLOCH]).

Traitement. — On décide d'instituer un traitement citraté (injections intraveineuses de la solution à 3 p. 100).

Première injection le 20 septembre 1929 : injection intraveineuse de 50 cc. de citrate à 3 p. 100 (1 g. 50 de citrate).

L'injection a lieu à 17 heures (avant le repas du soir).

Le malade mange comme d'habitude.

Vers 20 heures, frisson assez violent, élévation de la température jusqu'à 39 degrés et sudation abondante. Au bout d'une demi-heure, tout rentre dans l'ordre.

Aucune manifestation hémorragique.

Le 23 septembre (cinq jours après); nouvelle injection de 30 cc. seulement de la même solution (3 p. 100); l'injection est faite à jeun, en deux fois, à une demi-heure d'intervalle. Réaction insignifiante dix minutes après la première injection. Rien après la deuxième.

Sept heures après cette injection, l'étude du temps de coagulation montre une augmentation notable : vingt minutes (au lieu de dix).

Le 2 octobre 1929 : troisième injection en une fois, 50 cc. de la solution : aucune réaction.

Le 5 octobre : quatrième injection, 50 cc.;

Le 8 octobre : cinquième injection, 50 cc.,

Le 12 octobre: sixième injection, 50 cc.

Augmentation nette de poids :

Le 28 septembre, 72 kilos;

Le 12 octobre, 77 kg. 900.

Examen du sang sur lames le 14 octobre 1929 (après six injections de citrate de soude).

Poikilocytose et anisocytose très modérées.

Pas d'hématies granuleuse ni d'hématies nucléées.

Globulins légèrement diminués de nombre.

Cliniquement, le malade a repris des forces et se sent très bien. Il se lève, circule dans la salle. A noter une coloration progressive des muqueuses et des téguments.

Numération le 21 octobre 1929 :

Hématies, 3.250.000;

Globules blancs, 4.000.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 43 p. 100;

Grands monos, 23 p. 100;

Moyens monos, 34 p. 100;

Légère poikilocytose. Diminution des globulins.

Le malade est transéaté en chirurgie à la suite d'un examen radioscopique montrant la présence d'une niche persistante au niveau de la petite courbure.

Il va et vient, a repris des forces, présente une augmentation de l'appétit.

Opération de 11 novembre : Gastrectomie. Macroscopiquement, au niveau de la petite courbure: callosité dont le centre est légèrement déprimé et recouvert d'un piqueté hémorragique. Suites opératoires mauvaises : pleurésie purulente; phrénicectomie. Mort, le 25 février 1930, après une période de suppuration à grandes oscillations (B. K. des les crachats).

Considérations. — Effet très favorable des injections de citrate de soude, mais nécessité de procéder avec prudence; il semble que chez les sujets ayant subi une perte sanguine importante, les accidents de choc soient particulièrement à re-

douter. D'un autre côté, nécessité chez les grands hémorragiés de ne pas employer de solutions à concentration trop faible; dans le cas étudié, avec la solution à 3 p. 100, le temps de coagulation était nettement augmenté. Cependant, nous n'avons assisté à aucune manifestation hémorragique et le malade a pu être remonté progressivement et dans un délai assez rapide. Il aurait été intéressant d'établir une comparaison avec d'autres observations d'anémies posthémorragiques non traitées par la thérapeutique citratée. Mais cette étude comparée suppose une certaine équivalence qu'il est difficile de rencontrer.

OBSERVATION VI.

Anémie vraisemblablement post-hémorragique (petites hémorragies de l'ulcère du duodénum). Traitement par injections intraveineuses de citrate de soude (solution au 1/10^e). Amélioration notable.

M... (Louis), 48 ans, garçon de magasin, salle 14, lit n° 13, service de M. le Professeur CARLES.

Entre à l'hôpital, le 6 décembre 1929, sur les conseils de son médecin, pour faiblesse et vertiges.

Histoire de la maladie. — En assez bonne santé jusqu'au début de 1929. Depuis six mois, amaigrissement et perte des forces (a perdu 10 à 15 kilogrammes). Peut difficilement monter les escaliers, présente aussitôt des vertiges.

De plus, souffre de l'estomac une heure après le repas de midi et la nuit entre 3 et 4 heures. N'a jamais vomi. Il y a deux ou trois mois, méléna à plusieurs reprises.

Il y a un mois, forte crise de diarrhée; pendant huit à dix jours, selles continuelles. Matières liquides; pas de sang. Appétit conservé.

Examen du malade. — Sujet amaigri, pâle, aux muqueuses nettement décolorées.

Appareil digestif. — Toucher rectal négatif. Douleurs gastriques.

Appareil circulatoire. — T. A. : Mx, 11; Mn, 7; Io, 3,5. Cœur normal. Rien du côté des autres appareils.

Examens pratiqués. — Tubage gastrique. Pas d'hyperchlorhydrie. A l'examen radioscopique, l'estomac est normal; le pylore est perméable. La palpation de l'abdomen, sous le contrôle des rayons X, ne révèle aucun point douloureux. Il paraît exister, cependant, un peu d'irrégularité de l'image au niveau du bulbe duodénal.

Examen des selles : Négatif.

Examen du sang : B.-W. négatif.

Urée sanguine : 0 g. 29.

Examen hématologique (14 décembre 1929) :

Globules rouges, 2.890.000;

Globules blancs, 5.200.

Formule leucocytaire :

Polynucléées neutro, 72 p. 100;

Grands monos, 17 p. 100;

Moyens monos, 11 p. 100.

Légère anisocytose.

Quelques hématies polychromatophiles.

Traitement. — On institue le traitement citraté.

Première injection, 14 décembre : 45 cc. de la solution à 3 p. 100.

Deuxième injection, 18 décembre : 45 cc.

Troisième injection, 21 décembre : 45 cc.

On note déjà, au point de vue clinique, une amélioration notable de l'anémie.

Le traitement est continué avec la solution à 10 p. 100.

28 décembre, quatrième injection : 15 cc. de la solution au 1/10e.

Examen du sang le 3 janvier 1930 :

Globules rouges, 3.490.000;

Globules blancs, 14.500.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 68 p. 100;

Polynucléaires basophiles, 1 p. 100;

Grands monos, 20 p. 100;

Moyens monos, 5 p. 100;

Lymphocytes, 6 p. 100.

Hématies polychromatophiles.

Réaction normoblastique des plus nettes.

Globulins en nombre sensiblement normal.

Cinquième injection, 8 janvier 1930 : 15 cc. de citrate.

Sixième injection, 11 janvier : 15 cc. de citrate.

Septième injection, 14 janvier : 15 cc. de citrate.

Examen du sang le 15 janvier 1930 :

Hématies, 5.360.000;

Globules blancs, 5.200;

Hémoglobine, 90 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 61 p. 100;

Grands monos, 5 p. 100;

Moyens monos, 2 p. 100;

Lymphocytes, 32 p. 100.

Courbe du poids :

A l'entrée (6 novembre), 47 kilos (avant tout traitement citraté);

Le 12 décembre, 50 kilos (au moment où l'on commence le traitement);

Le 30 décembre, 51 kg. 500 (en cours de traitement);

Le 15 janvier 1930, 52 kg. 500 (à la fin du traitement).

Cliniquement, le malade est redevenu normal. Le facies est nettement coloré. L'appétit, les forces sont revenus.

Le malade quitte l'hôpital et part en convalescence (un mois).

Revu un mois après (février 1930) : Le malade a repris son travail; il se sent toujours vigoureux; cependant, le facies nous semble de nouveau un peu pâle. On a l'impression qu'une nouvelle série de citrate serait nécessaire. Pas d'examen hématologique à ce moment.

Revu en mars 1930 : Continue toujours son travail, mais cependant se sent plus-faible.

Nouvelle numération le 18 mars 1930 :

Globules rouges, 3.760.000;

Globules blancs, 5.600;

Hémoglobine, 70 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 84 p. 100;

Grands monos, 3 p. 100;

Moyens monos, 7 p. 100;

Lymphocytes, 6 p. 100.

Il s'agit d'un malade présentant vraisemblablement des hémorragies occultes au niveau du duodénum.

En mars 1930 (à la fin du mois), le malade cesse son travail et rentre à l'hôpital.

Il est admis en chirurgie, salle 11, service de M. le Professeur agrégé CHARRIER.

Une numération, pratiquée au début d'avril, donne les résultats suivants :

Hématies, 3.960.000;

Leucocytes, 12.400.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 70 p. 100;

Moyens monos, 7 p. 100;

Lymphocytes, 23 p. 100.

Nouvel examen radioscopique : Estomac hypertonique, à contours nets; bulbe duodéal un peu flou, un peu irrégulier. Stase bulbaire. Transit duodéal s'effectuant lentement.

L'intervention chirurgicale est décidée.

Elle ne peut être pratiquée que le 6 mai 1930 (le malade n'ayant donné son consentement qu'à ce moment).

Anesthésie à l'éther. On trouve de la péri-duodénite sans trace macroscopique d'ulcération; la vésicule est grise; une gastro-entérostomie n'étant pas jugée nécessaire, on referme.

Suites opératoires bonnes. Le facies est assez coloré.

Considérations. — Effet très rapide des injections intraveineuses de citrate; le malade a été véritablement transformé

dans l'espace de quelques jours. Mais l'action du médicament n'a été que passagère en raison de l'existence probable d'un processus hémorragique latent.

B. — Anémies d'origine infectieuse.

OBSERVATION VII.

Anémie d'origine infectieuse (postrhumatismale) d'étiologie vraisemblablement gonococcique. Processus infectieux en évolution. Traitement par injections intraveineuses de citrate de soude (solution au 1/10^e). Pas d'amélioration.

M.. (Jean), 29 ans, boucher, salle 14, lit n° 2, service de M. le Professeur CARLES.

Atteint de rhumatisme infectieux, d'origine blennorragique, évoluant depuis trois semaines. Arthralgies diverses, avec épanchement intra-articulaire au niveau des deux genoux.

Aspect pâle des téguments et des muqueuses. Asthénie assez prononcée.

Examen du sang (25 avril 1929) :

Globules rouges, 3.570.000;

Globules blancs, 7.200;

Hémoglobine, 75 p. 100.

(Anémie légère avec valeur globulaire sensiblement normale.)

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 60 p. 100;

Eosinophilie, 1 p. 100;

Grands monos, 6 p. 100;

Moyens monos, 20 p. 100;

Lymphocytes, 13 p. 100.

Traitement. — Le 27 avril 1929, première injection, 5 cc. de la solution au 1/10^e. En même temps, traitement local de l'urétrite (instillation d'argyrol). Traitement général : lipovaccin.

Le 1^{er} mai 1929 : Deuxième injection, 10 cc. de la solution au 1/10^e.

Augmentation de l'appétit.

Le 4 mai 1929 : Troisième injection, 10 cc. de la solution au 1/10°.

Le 6 mai 1929 : Quatrième injection, 10 cc. de la solution au 1/10°.

Le 8 mai : Nouvel examen de sang :

Globules rouges, 3.410.000;

Leucocytes, 8.000;

Taux de l'hémoglobine, 80 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 68 p. 100;

Eosinophiles, 2 p. 100;

Grands monos, 9 p. 100;

Lymphocytes, 18 p. 100;

Formes de transition, 1 p. 100.

Considérations. — Aucun effet sur le nombre des globules rouges; augmentation minime du taux des leucocytes; élévation légère du chiffre des polynucléaires et apparition de formes de transition, ce qui indique cependant une certaine perturbation apportée par les injections intraveineuses de citrate dans la formule leucocytaire. Il eût peut-être été utile de pousser plus loin le traitement.

En somme, résultat plutôt négatif sur cette forme légère d'origine infectieuse. Il semble bien qu'ici (processus infectieux en évolution) la thérapeutique étiologique doive se montrer plus efficace que tout traitement symptomatique.

OBSERVATION VIII.

Anémie d'origine infectieuse consécutive à une pleurésie double purulente à pneumocoques). Processus infectieux en voie de régression. Traitement par injections intraveineuses de citrate de soude (solution à 10 p. 100). Guérison.

B... (Jean), tonnelier, 37 ans, salle 14, service de M. le Professeur CARLES.

Entré à l'hôpital pour broncho-pneumonie.

Aucun antécédent pathologique.

Evolution d'une pleurésie purulente métapneumonique (pleurésie bilatérale à pneumocoques). Recherche du B. K. négative. Ponctions et injections modificatrices d'électrargol, puis intervention chirurgicale (drainage de la plèvre au point déclive).

Suites opératoires excellentes au point de vue local, mais le facies du malade demeure très pâle, les muqueuses sont complètement décolorées et on décide d'agir sur cette anémie marquée consécutive à une suppuration prolongée.

Examen du sang (5 juin 1929) :

Globules rouges, 2.480.000;

Globules blancs, 11.200;

Taux de l'hémoglobine, 50 p. 100;

Valeur globulaire, 1.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 73 p. 100;

Grands monos, 21 p. 100;

Moyens monos, 6 p. 100.

Anisocytose et poikilocytose très modérées.

Assez nombreuses hématies granulo-réticulo-filamenteuses. Hématies polychromatophiles. Pas de réaction normoblastique.

Traitement. — Les injections intraveineuses de citrate sont décidées; à ce moment la température est redevenue normale.

Première injection, 5 juin 1929 : 0 gr. 50 de citrate (solution au 1/10°.

Deuxième injection, 7 juin 1929 : 1 gramme de citrate (solution au 1/10°.

Troisième injection, 12 juin 1929 : 1 gramme de citrate (solution au 1/10°.

Examen du sang sur lames le 13 juin : Mêmes éléments que précédemment avec en plus de nombreux éosinophiles. Pas d'hématies nucléées.

Quatrième injection (20 juin) : 1 gramme de citrate.

Cinquième injection (26 juin) : 1 gramme de citrate.

Le 27 juin : Numération :

Globules rouges, 2.870.000;

Leucocytes, 7.600;

Hémoglobine, 70 p. 100;

Valeur globulaire, nettement augmentée.

Au point de vue clinique : Amélioration notable de l'anémie, appétit excellent, augmentation progressive des forces.

Le 8 juillet : 1 g. 50 de citrate.

Le 11 juillet : 1 g. 50 de citrate.

Le 13 juillet : Examen du sang : Anisocytose et poïkilocytose très modérées. Réaction normoblastique nette. Présence d'hématies nucléées.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 66 p. 100;

Grands monos, 16 p. 100;

Moyens monos, 12 p. 100;

Lymphocytes, 6 p. 100.

Le 23 juillet 1929 : Nouvel examen de sang :

Globules rouges, 4.000.000;

Leucocytes, 8.000;

Taux de l'hémoglobine, 85 p. 100.

On cesse les injections de citrate. On peut considérer le malade comme guéri. Localement, la plaie est complètement cicatrisée.

Le malade quitte l'hôpital peu après et recommence à travailler au bout de deux mois.

Considérations. — Il est certain que dans ce cas, le citrate de soude n'a été qu'un adjuvant de la réparation sanguine. Mais il faut reconnaître qu'il était nécessaire, à la suite de cette longue période de suppuration, de donner un coup de fouet à l'hématopoïèse. Le citrate de soude nous paraissait ici doublement indiqué (à la fois comme antianémique et comme anti-infectieux). Nous avons l'impression que la convalescence du malade a été considérablement hâtée par cette médication.

OBSERVATION IX.

Anémie d'origine infectieuse probable (gonococcie ancienne). Traitement par injections intraveineuses de citrate de soude (solution au 1/10^e). Amélioration.

S... (Augusta), 22 ans, serveuse de restaurant, salle 26, service de M. le Professeur MICHELEAU.

Entre à l'hôpital, le 8 mai 1929, pour anémie.

Antécédents personnels. — Rien au point de vue pulmonaire.

Réglée à 13 ans, avec des règles toujours très irrégulières.

A 14 ans, ankylose du coude droit; l'articulation aurait été immobilisée pendant deux mois dans un appareil plâtré.

A la radiographie, lésions de raréfaction osseuse très nette.

Depuis deux ans, pertes blanches très abondantes; au début, écoulement jaune verdâtre traité à l'hôpital du Tondu par des injections de permanganate et la vaccination antigonococcique.

Une prise de sang a été pratiquée : B.-W. négatif.

Examen à l'entrée. — Dyspnée légère à l'effort; pas de céphalée; quelques vertiges. Pas de température.

On est surtout frappé de la pâleur des téguments et des muqueuses.

Ankylose nette du coude droit (en demi-flexion). Du côté de l'appareil génital, persistance des pertes blanches, moins abondantes cependant qu'auparavant. Rien du côté des autres appareils.

En somme, notion d'une infection gonococcique avec la possibilité d'un appoint bacillaire.

Examen hématologique. — L'examen du sang est pratiqué le 16 mai 1929 :

Hématies, 2.400.000;

Globules blancs, 5.600;

Taux de l'hémoglobine, 65 p. 100;

Valeur globulaire, 1,3.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 54 p. 100;

Eosinophiles, 1 p. 100;

Grands monos, 12 p. 100;

Moyens monos, 10 p. 100;

Lymphocytes, 23 p. 100.

Traitement. — Un traitement citraté est institué (solution à 10 p. 100).

Première injection, le 18 mai 1929 : 0 g. 50 de citrate.

Deuxième injection, le 23 mai : 0 g. 75 de citrate.

Troisième injection, le 29 mai : 0 g. 75 de citrate.

Quatrième injection, le 4 juin : 1 gramme de citrate.

Cinquième injection, le 11 juin : 1 gramme de citrate.

Aucune élévation thermique ni aucune réaction au cours de ce traitement.

Nouvel examen du sang le 12 juin 1929 :

Globules rouges, 3.250.000;

Leucocytes, 6.000;

Taux de l'hémoglobine, 75 p. 100;

Valeur globulaire, 1,1.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 60 p. 100;

Eosinophiles, 3 p. 100;

Grands monos, 10 p. 100;

Moyens monos, 15 p. 100;

Lymphocytes, 10 p. 100;

Cell. de Türk, 2 p. 100.

Anisocytose marquée. Poikilocytose très légère.

Très rares hématies granulo-réticulo-filamenteuses.

Réaction normoblastique des plus nettes.

Présence de quelques hématies nucléées.

Sixième injection, le 18 juin : 1 gramme de citrate.

Septième injection, le 26 juin : 1 gramme de citrate.

Le 28 juin, nouvelle numération :

Hématies, 3.900.000;

Hémoglobine, 85 p. 100.

La malade part en convalescence quelques jours après.

Reste pendant trois mois en bon état.

N'a pu, pour des raisons spéciales, être suivie depuis.

Considérations. — Amélioration manifeste de la formule sanguine dans son ensemble. Réaction normoblastique des plus nettes. Présence de cellules d'irritation.

OBSERVATION X.

Anémie d'origine infectieuse (rhumatismale probable). Traitement par injections intraveineuses de citrate de soude (solution à 10 p. 100). Amélioration.

L... (Célestin), 56 ans, docker, salle 13, service de M. le Docteur BOUSQUET.

Antécédents. — Pendant la guerre, blennorragie et chancre (mou)? Pas de prise de sang, pas de traitement spécifique.

Opéré le 26 février 1929, dans le service de M. le Professeur DUVERGEY pour tumeur de la prostate. Examen histologique inconnu.

Pendant les suites opératoires, apparition de douleurs cervico-lombaires avec raideur de la colonne vertébrale.

En juillet 1929, le malade est transféré à l'Hôpital Saint-André dans le service de M. le Docteur PARCELIER. A son entrée dans ce service, on est frappé par son amaigrissement et par la pâleur des téguments. Au niveau de la région lombaire (L_2 — L_3), on sent une masse allongée dure et douloureuse. Le reste de la colonne vertébrale est aussi douloureux (particulièrement au niveau de C_6). Les mouvements de flexion sont extrêmement limités.

On pense à une métastase possible d'un néoplasme, prostatique en l'occurrence; mais au toucher rectal, la loge prostatique est parfaitement souple. Rien ne rappelle l'existence antérieure d'un néoplasme dans cette région.

D'autre part, la radiographie de la colonne vertébrale montre une image, qui est celle du rhumatisme chronique.

On pense alors à un rhumatisme vertébral et on transfère le malade en médecine, service de M. le Docteur BOUSQUET.

Examen (16 septembre 1929). — Pas de température. Ce qui frappe surtout, c'est la pâleur du malade; il n'a pas un facies néoplasique ni subictérique; il est blanc; ses conjonctives, toutes ses muqueuses sont décolorées.

Pas de douleurs osseuses, pas d'adénopathies.

La rate est perceptible, mais n'est pas accessible à la palpation.

Appareil circulatoire. — Pouls égal, régulier, 90.

T. A. (prise au Pachon) : Mx, 22; Mn, 10; Io, 5.

Examen du sang le 2 octobre 1929 :

Globules rouges, 2.600.000;

Leucocytes, 10.000;

Taux de l'hémoglobine, 50 p. 100;

Valeur globulaire, sensiblement égale à l'unité.

Formule leucocytaire :

Polyn. neutrophiles, 71 p. 100;

Lymphocytes, 18 p. 100;

Grands monos, 10 p. 100;

Polynucl. basophiles, 1 p. 100.

Anisocytose et poïkilocytose très marquées.

Pas d'hématies granuleuses ni d'hématies nucléées.

Temps de saignement et de coagulation : normaux.

Jusque-là, le traitement pratiqué a été le suivant :

Soufre colloïdal;

Extrait thyroïdien.

Traitement citraté. — Le 3 octobre 1929, on cesse ce traitement et on institue la thérapeutique citratée (solution à 10 p. 100).

Première injection, 3 octobre : 1 gramme de citrate.

Deuxième injection, 9 octobre : 1 gramme de citrate.

Troisième injection, 11 octobre : 1 g. 50 de citrate.

Quatrième injection, 14 octobre : 1 g. 50 de citrate.

Cinquième injection, 23 octobre : 1 g. 50 de citrate.

Le malade déclare se sentir plus vigoureux; on note une très légère coloration au niveau des pommettes et au niveau du lobule de l'oreille.

Examen du sang, le 25 octobre 1929 (c'est-à-dire tout de suite après les cinq injections) :

Hématies, 2.720.000;

Globules blancs, 9.200.

Formulê leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 61 p. 100;

Eosinophiles, 10 p. 100;

Grands monos, 13 p. 100;

Moyens monos, 16 p. 100.

Légère anisocytose. Globulins normaux.

Nouvelle numération à la date du 15 novembre 1929 :

Hématies, 3.160.000;

Leucocytes, 6.400.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 71 p. 100;

Eosinophiles, 4 p. 100;

Grands monos, 10 p. 100;

Moyens monos, 9 p. 100;

Lymphocytes, 6 p. 100;

Hématies normales.

T. A. (prise le 30 novembre) : Mx, 19; Mn, 10; Io, 5.

En décembre, le malade quitte le service notablement amélioré.

Considérations. — Amélioration très nette due au citrate de soude. A noter : l'importance de l'éosinophilie apparaissant aussitôt après les injections, puis diminuant progressivement d'intensité. Pas de modification du nombre des globulins. Diminution progressive du nombre des leucocytes.

OBSERVATION XI.

Anémie d'origine infectieuse (endocardite maligne à forme prolongée).

Traitement par injections intraveineuses de citrate de soude (solution à 10 p. 100). Ebauche d'amélioration (de l'anémie).

B... (Marguerite), 25 ans, couturière, salle 6, lit n° 5, service de M. le Professeur VERGER.

Adressée à la consultation de l'hôpital par son médecin pour anémie.

Entre le 15 octobre 1929.

Antécédents personnels. — Rougeole dans l'enfance. Chorée dans le tout jeune âge.

Histoire de la maladie. — Remonte à fin mai 1929. A la suite d'un refroidissement : fièvre, angine érythémateuse, léger œdème des membres inférieurs, douleurs articulaires au niveau des deux cous-de-pied et des genoux. L'examen des urines pratiqué à ce moment révèle la présence de 0 g. 13 d'albumine. Immobilisation au lit pendant vingt jours. Régime lacté. La malade se lève au mois de juillet, mais elle est très affaiblie.

Perte des forces. Amaigrissement de 10 kg. 300 depuis le début de la maladie. Les douleurs articulaires réapparaissent de temps en temps (surtout au niveau du genou droit).

Le médecin traitant prescrit : fer, rate, phytine, sans améliorer notablement l'état général de la malade.

Examen le 16 octobre 1929. — Température, 38°5. Pouls, 102. Langue légèrement sèche et saburrale. Facies très pâle. Conjonctives et muqueuses décolorées.

Recherche des adénopathies négative.

Rate : Percutable, mais pas accessible à la palpation.

Pas de douleurs épiphysaires.

Appareil circulatoire. — Au niveau de l'aorte, souffle diastolique ayant son maximum au niveau du sternum et se propageant vers la pointe du cœur. Pas de souffle d'insuffisance mitrale.

T. A. (Pachon) : Mx, 16; Mn, 7; Io, 3,5.

Rien à signaler au niveau des autres appareils.

On pense à une endocardite maligne prolongée à forme anémique.

On commence par pratiquer plusieurs hémocultures qui demeurent négatives. On fait un abcès de fixation qui évolue normalement.

Examen hématologique. L'examen du sang, pratiqué le 17 octobre 1929, donne les résultats suivants :

Hématies, 2.530.000;

Leucocytes, 8.000;

Taux de l'hémoglobine, 75 p. 100;

Valeur globulaire augmentée, 1,5.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 81 p. 100;

Grands monos, 15 p. 100;

Lymphocytes, 4 p. 100.

Température très irrégulière (oscillant entre 38 et 39 degrés).

L'examen des urines indique la présence nette d'albumine.

Traitement. — A l'arrivée, quelques injections intraveineuses de *salicylate de soude* sont pratiquées. On cesse pendant quelque temps, puis on recommence le 28 novembre une série de 12 injections.

Nouvel examen de sang le 5 décembre 1929 :

Hématies, 2.300.000;

Globules blancs, 7.200;

Taux de l'hémoglobine, 60 p. 100;

Valeur globulaire augmentée.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 82 p. 100;

Grands monos, 7 p. 100;

Moyens monos, 5 p. 100;

Lymphocytes, 4 p. 100;

Mastzellen, 1 p. 100;

Cellules de Rieder, 1 p. 100.

Légère anisocytose et poikilocytose.

En somme, malgré les injections intraveineuses de *salicylate de soude*, l'anémie ne semble pas se modifier.

On décide alors d'essayer quelques injections intraveineuses de *citrate de soude* (solution à 10 p. 100).

Première injection, le 13 décembre : 1 gramme de citrate; pas de réaction thermique ni de frisson, mais aussitôt après l'injection, petit état lipothymique, qui, au dire de la malade, dure à peine quelques secondes (cette sensation n'avait pas été éprouvée au cours des injections intraveineuses de *salicylate de soude*).

Deuxième injection, le 14 décembre : 1 gramme de citrate; même phénomènes subjectifs que précédemment au cours de l'injection.

16 décembre : Examen du sang (sur lames) : on note :

de très nombreux globulins;

un éosinophile;

d'assez nombreux lymphocytes;

pas d'hématies granuleuses ni d'hématies nucléées.

Au point de vue clinique, la malade semble un peu plus colorée au niveau des pommettes depuis que les injections de citrate ont été pratiquées.

17 décembre 1929, troisième injection : 1 gramme de citrate.

18 décembre 1929, quatrième injection : 1 gramme de citrate.

19 décembre 1929, cinquième injection : 1 gramme de citrate.

20 décembre 1929, sixième injection : 1 gramme de citrate.

(Plus aucunes sensations au cours de ces 4 injections.)

Température à peu près constante vers 38 degrés. Le soir température un peu plus élevée (entre 38 et 39 degrés). Pas de rémission. Le facies se colore un peu, mais pas d'augmentation des forces ni reprise de l'appétit.

Le 18 décembre 1929, après trois injections de citrate, une numération avait été pratiquée :

Hématies, 2.350.000;

Leucocytes, 13.200;

Taux de l'hémoglobine. 60 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 78 p. 100;

Eosinophiles, 1 p. 100;

Moyens monos, 1 p. 100;

Lymphocytes, 20 p. 100.

Anisocytose et poikilocytose.

Rares hématies polychromatophiles.

Une hématie nucléée.

Cliniquement, on assiste les jours suivants à une amélioration nette du facies : les joues se colorent, ainsi que la muqueuse linguale.

Le 23 décembre 1929, après les six injections de citrate, le sang est de nouveau examiné et on note les résultats suivants :

Polynucléose marquée, mais moins intense que précédemment.

Quelques éosinophiles. Par endroits, polychromatophilie.

Réaction normoblastique (pas de normoblaste typique).

Hématies granulo-réticulo-filamenteuses.

Nombreux globulins. Rares cellules d'irritation.

Le traitement citraté est cessé à la date du 20 décembre.

Quelques jours plus tard, on essaie de faire bénéficier la malade de la médication de choc (trypaflavine).

A la suite de ces injections, nouvel examen du sang : Pas d'éosinophiles, plus de réaction normoblastique, diminution marquée du nombre des globulins, quelques hématies granuleuses.

La rénovation sanguine paraît nettement interrompue; la médication de choc semble avoir tout bouleversé. En tout cas, diminution marquée du nombre des globulins, coïncidant d'ailleurs avec une augmentation du temps de saignement.

Le 3 janvier 1930, la malade quitte l'hôpital mourante; elle succombe deux jours après avec des signes d'insuffisance cardio-rénale.

Considérations. — Dans un cas aussi désespéré, où tout a été tenté, le citrate de soude semble avoir déclenché une réaction hématopoïétique, minime assurément, mais qui a pu être contrôlée. Polychromatophilie, présence d'hématies nucléées, apparition de quelques éosinophiles et de rares cellules d'irritation, tout cet ensemble est significatif d'un essai de réparation sanguine. Malgré cela, le nombre des globules rouges n'a pas varié; seule s'est affirmée une lymphocytose marquée. Cette observation nous permet, en outre, de constater que le citrate de soude n'agit pas à titre de médicament de choc (comme la trypaflavine qui a été tentée ici, d'ailleurs sans aucun succès).

C. — Anémies d'origine paludéenne (malariathérapie).

OBSERVATION XII.

Anémie paludéenne (malariathérapie pour démence précoce). Traitement par injections intraveineuses de citrate de soude (solution à 5 p. 100). Amélioration passagère.

B... (Germaine), 17 ans, service de M. le Professeur ABADIE.

Diagnostic : Démence précoce.

Traitement par la malariathérapie.

Injection malarique pratiquée le 2 mars 1929.

Numération globulaire à cette date (2 mars) :

Globules rouges, 4.550.000;

Leucocytes, 6.800;

Taux de l'hémoglobine, 85 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 76 p. 100;

Eosinophiles, 1 p. 100;

Grands monos, 3 p. 100;

Moyens monos, 6 p. 100;

Lymphocytes, 14 p. 100.

Début des accès le 23 : type double tierce.

Dernier accès le 2 avril.

Examen du sang à cette date :

Globules rouges, 3.020.000.

Globules blancs, 4.000.

Taux de l'hémoglobine, 80 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 59 p. 100;

Grands monos, 2 p. 100;

Moyens monos, 18 p. 100;

Lymphocytes, 20 p. 100;

Cell. de Türk, 1 p. 100.

Aucun traitement réparateur n'est pratiqué.

Le 18 avril 1929, nouvel examen de sang :

Globules rouges, 2.390.000;

Leucocytes, 2.000;

Taux de l'hémoglobine, 45 p. 100;

Valeur globulaire, 1 p. 100. .

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 80 p. 100;

Grands monos, 4 p. 100;

Moyens monos, 4 p. 100;

Lymphocytes, 12 p. 100.

Au point de vue clinique : Anémie marquée et paraissant s'accroître. Aucune tendance à la régression. Pâleur de la peau et des muqueuses. Pas de vertiges ni d'accidents convulsifs.

Traitement. — Le traitement par le citrate de soude est décidé. Aucune autre médication n'est instituée (en particulier, la malade ne reçoit pas de quinine).

Le 18 avril 1929, première injection : 0 g. 50 de citrate (solution à 5 p. 100).

Le 22 avril 1929, deuxième injection : 0 g. 75 de citrate.

On note déjà, à la suite de cette deuxième injection, une amélioration du teint de la malade; les muqueuses sont plus fortement colorées.

Examen du sang le 24 avril 1929 :

Globules rouges, 3.160.000;

Globules blancs, 3.600;

Taux de l'hémoglobine, 70 p. 100;

Valeur globulaire légèrement augmentée.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 80 p. 100;

Eosinophiles, 2 p. 100;

Mastzellen, 1 p. 100;

Grands monos, 7 p. 100;

Moyens monos, 3 p. 100;

Lymphocytes, 7 p. 100.

La malade ayant encore fait les jours précédents quelques poussées vespérales, on recherche les hématozoaires dans le sang.

Fait important : cette recherche est positive.

Le 26 avril 1929 : 0 g. 75 de citrate.

Les muqueuses sont beaucoup plus colorées.

L'appétit est notablement augmenté.

Le 29 avril 1929 : 0 g. 75 de citrate.

Au point de vue clinique : Etat stationnaire.

La malade présente chaque soir une faible poussée thermique.

Le 6 mai 1929 : 0 g. 75 de citrate.

Le 10 mai, nouvel examen de sang :

Globules rouges, 2.860.000;

Leucocytes, 6.400.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 72 p. 100;

Eosinophiles, 1 p. 100;

Grands monos, 23 p. 100;

Moyens monos, 4 p. 100.

Présence d'hématozoaires : forme amiboïde.

Après une longue période d'apyrexie à peu près complète, la malade fait de nouveaux accès à type quotidien.

Le 11 mai : Température du soir, 39 degrés.

Le 12 mai : Température du soir, 38 degrés.

Le 13 mai : Température du soir, 37°7.

Le 13 mai : Injection intraveineuse de citrate (1 gramme).

Le 17 mai : Injection intraveineuse de citrate (1 gramme).

Le 23 mai, nouvelle numération :

Globules rouges, 2.600.000;

Leucocytes, 4.800;

Hémoglobine, 75 p. 100.

Forme leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 70 p. 100;

Eosinophiles, 1 p. 100;

Grands monos, 16 p. 100;

Moyens monos, 5 p. 100;

Lymphocytes, 8 p. 100.

Pas d'hématies nucléées.

Recherche des hématozoaires négative.

La malade part à cette date. Nous n'avons pu obtenir aucun renseignement ultérieur.

Considérations. — Cette observation est très intéressante, car elle a permis d'attirer notre attention sur un fait déjà signalé par NORMET : la mise en circulation des hématozoaires sous l'influence des injections intraveineuses de citrate. Nous avons assisté d'abord, dès les premières injections, à une amélioration notable de l'anémie, mais ultérieurement cette dernière s'est accentuée de nouveau à la suite de la mise en liberté des parasites par la solution citratée. Ces considérations nous permettront de tirer certaines conclusions pratiques.

OBSERVATION XIII.

Anémie paludéenne (paralysie générale traitée par malariathérapie).

— *Traitement: Injections intraveineuses de citrate de soude (solution au 1/10^e) combinées au traitement arsenical (sulfarsénol). — Guérison.*

B... (Alphonse), 58 ans, service de M. le Professeur ABADIE.

Diagnostic : Paralysie générale.

Traitement institué : Malariathérapie.

Inoculation malarique le 15 avril 1929.

Premier accès le 27 avril. Type des accès: tantôt tierce, tantôt double tierce. Traités par la quinine d'une façon quotidienne.

Dernier accès le 11 mai 1929.

Examen du sang pratiqué le 13 mai :

Hématies, 2.520.000;

Leucocytes, 6.000;

Taux de l'hémoglobine, 45 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles, 60 p. 100;

Grands monos, 18 p. 100;

Moyens monos, 12 p. 100;

Lymphocytes, 10 p. 100;

Cellules de Rieder, 1 p. 100;

Recherche des hématozoaires : rares formes amiboïdes.

Traitement. — On décide de faire à ce malade un traitement citraté combiné au sulfarsénol : 2 injections de sulfarsénol par semaine à doses croissantes (de 0 g. 06 jusqu'à 0 g. 24).

14 mai : Première injection de citrate (0 g. 75).

17 mai : Deuxième injection de citrate (1 gramme).

27 mai : Troisième injection de citrate (1 gramme).

28 mai : Quatrième injection de citrate (1 gramme).

29 mai : Examen du sang :

Globules rouges, 3.530.000;

Leucocytes, 5.600;

Taux de l'hémoglobine, 70 p. 100;

Valeur globulaire, 4.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires, 54 p. 100;

Eosinophiles, 2 p. 100;

Grands monos, 20 p. 100;

Moyens monos, 14 p. 100;

Lymphocytes, 9 p. 100;

Formes de transition, 1 p. 100.

Pas d'hématozoaires dans le sang circulant.

On fait une nouvelle série d'injections de citrate combinées toujours au sulfarsénol.

4 juin 1929 : 1 gramme de citrate.

11 juin 1929 : 1 g. 50 de citrate.

18 juin 1929 : 1 g. 50 de citrate.

2 juillet : Nouvel examen de sang :

Hémoglobine, 80 p. 100;

Globules rouges, 4.000.000.

La formule leucocytaire n'a pas été pratiquée.

La restauration sanguine peut être considérée comme complète. Elle s'est d'ailleurs maintenue dans la suite.

Considérations. — Cas heureux d'association du citrate de soude au traitement arsenical. Régression très rapide de l'anémie.

OBSERVATION XIV.

Anémie paludéenne (malariathérapie pour démence précoce). Traitement : injections intraveineuses de citrate de soude (solution à 10 p. 100). Amélioration.

B... (Marie-Jeanne), lingère, 31 ans, salle 24, service de M. le Professeur ABADIE.

Diagnostic: Démence précoce.

Traitement institué : Malariathérapie.

Injection malarique le 13 mai 1929.

Le 27 mai, début des accès (type quotidien).

Examen du sang le 28 mai :

Globules rouges, 4.280.000;

Globules blancs, 6.400;

Taux de l'hémoglobine, 75 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles, 60 p. 100;

Eosinophiles, 2 p. 100;

Grands monos, 18 p. 100;

Moyens monos, 3 p. 100;

Lymphocytes, 15 p. 100;

Rares hématozoaires à forme amiboïde.

Nouvel examen le 3 juin 1929 :

Globules rouges, 3.080.000;

Leucocytes, 3.600;

Taux de l'hémoglobine, 60 p. 100.

Assez nombreux hématozoaires à forme amiboïde.

Arrêt des accès le 7 juin au moyen d'une très faible quantité de quinine.

Nouvelle numération le 10 juin (avant le citrate) :

Hématies, 1.800.000;

Leucocytes, 2.650;

Taux de l'hémoglobine, 70 p. 100;

Valeur globulaire très augmentée, 2.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 59 p. 100;

Eosinophiles, 1 p. 100;

Grands monos, 13 p. 100;

Moyens monos, 16 p. 100;

Lymphocytes, 10 p. 100;

Cellules de Türck, 2 p. 100;

Quelques hématies polychromatophiles.

Présence d'hématozoaires à forme amiboïde.

Traitement. — Le traitement citraté est institué. On le combine à l'administration régulière de quinine.

Le 12 juin 1929 : Première injection, 0 g. 50 de citrate (solution au 1/10^e).

Le 18 juin 1929 : Deuxième injection, 1 gramme de citrate.

Le 2 juillet 1929 : Troisième injection, 1 gramme de citrate.

Le 4 juillet : Quatrième injection, 1 gramme de citrate.

Examen du sang le 12 juillet 1929 (après le citrate) :

Globules rouges, 3.840.000;

Globules blancs, 3.600;

Taux de l'hémoglobine, 80 p. 100.

Valeur globulaire, très légèrement augmentée.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 66 p. 100;

Eosinophiles, 2 p. 100;

Grands monos, 14 p. 100;

Moyens monos, 5 p. 100;

Lymphocytes, 13 p. 100.

Recherche des hématozoaires négative.

En l'espace d'un mois, retour à un chiffre presque normal.

Considérations. — Si on étudie les antécédents de cette femme, on s'aperçoit que rien ne semblait l'empêcher de se régénérer naturellement. Cependant, nous avons pu constater, dans les deux ou trois jours suivant chaque injection, une recoloration nette des téguments et des muqueuses qui allait d'ailleurs en diminuant sensiblement jusqu'à l'injection suivante. Faut-il voir dans ces faits la preuve d'une recoloration véritable ou bien ces phénomènes sont-ils sous la dépendance de réactions vaso-motrices? Ce qu'il y a de certain, c'est que l'association de citrate et de quinine, comme d'ailleurs de citrate et d'arsénicaux, donne des résultats favorables; on n'observe pas la mise en liberté d'hématozoaires comme avec le seul traitement citraté.

OBSERVATION XV.

(Observation comparée.)

Anémie paludéenne (paralysie générale traitée par la malariathérapie). Traitement par le sulfarsénol. Guérison.

Mme B..., 36 ans, salle 24, lit 18, service de M. le Professeur
ABADIE.

Diagnostic : Paralysie générale.

Traitement institué : Malariathérapie.

Inoculation malarique le 11 décembre 1929.

Début des accès le 22 décembre 1929.

Numération le 29 décembre 1929 (au cours des accès) :

Globules rouges, 4.600.000;

Leucocytes, 10.000.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 53 p. 100;

Eosinophiles, 1 p. 100;

Grands monos, 37 p. 100;

Moyens monos, 7 p. 100;

Cellules de Türk, 2 p. 100.

Très nombreuses hématies parasitées (formes amiboïdes).

Arrêt des accès le 6 janvier 1930.

Troisième numération (après l'arrêt des accès). Avant le sulfarsénol :

Hématies, 2.800.000;

Leucocytes, 6.000;

Taux d'hémoglobine, 55 p. 100.

Valeur globulaire, 1.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 66 p. 100;

Eosinophiles, 1 p. 100;

Grands monos, 20 p. 100;

Moyens monos, 13 p. 100;

Rares schizontes.

Traitement (sulfarsénol). — On institue alors le traitement au sulfarsénol (à doses croissantes) : 0 g. 06, 0 g. 12, 0 g. 18, 0 g. 24.

Numération après le traitement (24 janvier 1930) :

Globules rouges, 4.400.000;

Globules blancs, 8.200;

Hémoglobine, 70 p. 100;

Valeur globulaire, 0,8 (abaissée).

Formule leucocytaire :

Polynucléées neutro, 62 p. 100;

Grands monos, 11 p. 100;

Moyens monos, 13 p. 100;

Lymphocytes, 12 p. 100.

Absence d'hématozoaires.

La formule sanguine est redevenue sensiblement normale.

Considérations. — Cette observation comparée permet de se rendre compte des heureux effets du sulfarsénol sur l'anémie paludéenne. L'élévation du taux de l'hémoglobine et l'augmentation du nombre des globules rouges se font très rapidement, sans qu'il y ait, en cours de traitement, mise en liberté d'hématozoaires. Dans ces cas, le citrate de soude paraît tout à fait inutile et plutôt nuisible.

D. — Anémies au cours de certaines maladies du sang. (Anémies leucémiques.)

OBSERVATION XVI.

Anémie leucémique (leucémie myéloïde traitée par le benzol et la radiothérapie). Injections intraveineuses de citrate de soude (solution au 1/10^e). Amélioration.

Mme C..., atteinte de leucémie myéloïde, traitée depuis un an par M. le Docteur François LEURET.

Traitement institué : benzol et radiothérapie splénique.

(Enorme rate descendant à deux travers de doigt au-dessous de l'ombilic.)

Il nous a été donné de suivre cette malade à partir du 24 avril 1929. Numération à cette date (à ce moment la malade ne suit plus aucun traitement) :

Hématies, 2.860.000;

Globules blancs, 230.000.

Formule leucocytaire :

Polynucléées neutro, 69 p. 100;

Grands monos, 14 p. 100;

Moyens monos, 5 p. 100;

Myéloblastes, 5 p. 100;

Myélocytes neutro, 7 p. 100.

La malade continue à ne pas suivre de traitement.

Nouvel examen le 3 mai 1929 (avant le citrate) :

Hématies, 2.700.000;

Globules blancs, 240.000;

Hémoglobine, 70 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 67 p. 100;

Grands monos, 7 p. 100;

Moyens monos, 4 p. 100;

Myéloblastes, 12 p. 100;

Myélocytes neutro, 10 p. 100.

Etat général peu satisfaisant : la malade est fatiguée et nettement anémiée.

Traitement. — On conseille de nouveau le benzol associé à la radiothérapie splénique. Vu le degré d'anémie assez marquée présenté par la malade, on institue également un traitement au citrate (injections intraveineuses de la solution au 1/10^e, chaque injection étant espacée de cinq à six jours en moyenne).

Première injection le 4 mai 1929 : 0 g. 50 de citrate.

Deuxième injection le 7 mai 1929 : 1 gramme de citrate.

Troisième injection le 11 mai : 1 gramme de citrate.

Quatrième injection le 16 mai : 1 gramme de citrate.

Dans le courant du mois de mai, la malade est soumise à deux séries complètes de traitement radiothérapique (tube dur, filtré à

12 millimètres; distance, 25 centimètres; durée de chaque séance, quarante minutes) :

Première série du 4 au 14 mai.

Deuxième série du 18 mai au 25 mai.

Le benzol est donné à la dose de XL gouttes par jour.

18 mai 1929 : Nouvelle numération (*après citrate, benzol et radiothérapie*) :

Globules rouges, 2.600.000;

Globules blancs, 72.400;

Hémoglobine, 70 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 77 p. 100;

Eosinophiles, 1 p. 100;

Grands monos, 14 p. 10;

Moyens monos, 1 p. 100;

Lymphos, 1 p. 100;

Myéloblaste, 3 p. 100;

Myélocytes neutrophiles, 3 p. 100.

Quelques hématies polychromatophiles. Absence de globulins.

On recommence le citrate, en même temps que le benzol (XL gouttes) :

Cinquième injection le 21 mai : 1 gramme de citrate.

Sixième injection le 28 mai : 1 gramme de citrate.

Septième injection le 1^{er} juin : 1 gramme de citrate.

Nouvel examen de sang le 4 juin (*après citrate, benzol et radiothérapie*) :

Hémoglobine, 70 p. 100;

Hématies, 2.290.000;

Globules blancs, 112.400.

\ Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 70 p. 100;

Grands monos, 20 p. 100;

Moyens monos, 1 p. 100;

Myéloblastes, 2 p. 100;

Myélocytes neutrophiles, 6 p. 100;

Cellules de Rieder, 1 p. 100.

Anisocytose et poikilocytose modérées.

Quelques hématies granulo-réticulo-filamenteuses.

Le traitement radiothérapique est interrompu depuis le 25 mai, mais on continue le citrate et le benzol.

Huitième injection le 6 juin : 1 gramme de citrate.

Neuvième injection le 11 juin : 1 gramme de citrate.

La malade déclare que ces injections déterminent chez elle une augmentation sensible des forces et de l'appétit.

Dixième injection le 18 juin : 1 g. 50 de citrate.

Onzième injection le 23 juin : 1 g. 50 de citrate.

Douzième injection le 28 juin : 1 g. 50 de citrate.

Examen du sang le 4 juillet (après *citrate seul*) :

Globules rouges, 3.800.000;

Globules blancs, 68.000;

Hémoglobine, 85 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 64 p. 100;

Eosinophiles, 1 p. 100;

Grands monos, 29 p. 100;

Moyens monos, 2 p. 100;

Mastzellen, 3 p. 100;

Myéloblastes, 1 p. 100.

(A noter l'augmentation considérable de nombre des grands mononucléaires.)

Les 11 juillet, 18 juillet, 25 juillet et 30 juillet, injection intraveineuse de citrate de soude (1 g. 50 de citrate à chaque injection).

Le traitement citraté est complètement interrompu à partir du 30 juillet.

La radiothérapie est alors reprise et ainsi pratiquée :

En juillet, une série du 13 au 23;

En août, une série du 27 juillet au 3 août; une série du 24 au 31 août;

En septembre, une série du 14 au 21.

Examen du sang le 8 août 1929 (après *radiothérapie*).

Hématies, 3.060.000;

Leucocytes, 88.400;

Taux de l'hémoglobine, 70 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 74 p. 100;

Lymphocytes, 3 p. 100;

Grands monos, 8 p. 100;

Myéloblastes, 3 p. 100;

Promyélocytes, 3 p. 100;

Myélocytes, 3 p. 100;

Métamyélocytes, 4 p. 100;

Hématie nucléée, 1 p. 100;

Nouvel examen du sang le 14 septembre 1929 (après radiothérapie) :

Hématies, 3.430.000;

Globules blancs, 58.800;

Hémoglobine, 85 p. 100.

Interruption de tout traitement radiothérapique en octobre.

Radiothérapie :

En novembre, une série (du 16 au 26);

En décembre, deux séries (du 30 nov. au 7 déc. et du 17 déc. au 21 déc.).

En janvier, rien.

Examen du sang le 14 novembre (la malade à ce moment ne suit aucun traitement) :

Hématies, 3.120.000;

Globules blancs, 152.000;

Légère poïkilocytose;

Hématies polychromatophiles.

Examen du sang le 7 janvier 1930 (après radiothérapie) :

Hématies, 3.840.000;

Globules blancs, 104.000.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 63 p. 100;

Grands monos, 20 p. 100;

Moyens monos, 2 p. 100;

Mastzellen, 2 p. 100;

Myéloblaste, 4 p. 100.

Une hématie nucléée. Anisocytose; légère poïkilocytose.

A ce moment, le traitement radiothérapique est interrompu jusqu'en février. On recommence une nouvelle série de citrate (6 injections de la solution au 1/10^e; chaque fois 1 g. 5 de citrate).

Nouvelle numération le 20 février 1930 (*après citrate seul*) :

Hématies, 3.820.000;

Globules blancs, 218.000;

Hémoglobine, 75 p. 100;

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 49 p. 100;

Myélocytes neutro, 24 p. 100;

Myélocytes éosino, 1 p. 100;

Myélocytes basophiles, 7 p. 100;

Myéloblastes, 17 p. 100;

Grands monos, 1 p. 100;

Moyens monos, 1 p. 100.

On cesse le citrate et l'on reprend le traitement radiothérapique.

En mars et en avril, la malade revient très irrégulièrement et il ne peut pas être procédé à de nouvelles numérations.

Considérations. — L'effet produit par le citrate de soude au point de vue stimulant de l'hématopoïèse n'est pas supérieur à celui des irradiations spléniques et il est loin d'en réaliser les sérieux avantages. Nous croyons qu'il est absolument inutile d'utiliser le citrate pendant la période radiothérapique; son emploi s'expliquerait mieux dans l'intervalle des séances où il peut contribuer au maintien du chiffre des globules rouges. Toutefois, son action excitante à la fois sur la série rouge et la série blanche appelle des réserves.

OBSERVATION XVII.

Anémie leucémique (leucémie myéloïde). Traitement : radiothérapie; injections intraveineuses du citrate de soude (solution à 10 p. 100). Amélioration.

M... (Germaine), 35 ans, salle 6, service de M. le Professeur VERGER.

Traitée depuis un an pour leucémie myéloïde (énorme rate descendant jusqu'au pubis) par la radiothérapie et le benzol.

La malade quitte le service en janvier 1929; elle est nettement améliorée; mais depuis cette époque jusqu'en juillet 1929, elle ne suit aucun traitement. Aggravation de l'état morbide.

La malade revient salle 6 en juillet 1929, c'est à ce moment qu'il nous est donné de l'examiner et de la suivre.

Examen du sang (23 juillet 1929) :

Globules rouges, 2.600.000;

Globules blancs, 320.000;

Taux de l'hémoglobine, 80 p. 100;

Valeur globulaire nettement augmentée, 1,6.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 55 p. 100;

Eosinophiles, 2 p. 100;

Grands monos, 19 p. 100;

Mastzellen, 4 p. 100;

Myéloblastes, 4 p. 100;

Myélocytes neutrophiles, 13 p. 100;

Myélocytes éosinophiles, 3 p. 100.

Anisocytose. Poikilocytose. Pas d'hématies nucléées ni d'hématies granuleuses.

Une hématie nucléée. Anisocytose; légère poikilocytose.

Traitement. — On décide de reprendre immédiatement la radiothérapie et de lui associer les injections intraveineuses de citrate de soude.

Séances de radiothérapie :

Du 25 juillet au 1^{er} août;

Du 17 août au 21 août;

Du 4 septembre au 10 septembre.

Le 26 juillet, première injection de citrate : 1 gramme (solution à 10 p. 100).

Le 31 juillet, deuxième injection de citrate : 1 gramme.

Anisocytose. Poikilocytose. Rares hématies granulo-réticulofilamenteuses. Deux ou trois hématies nucléées du type normoblaste.

Le 1^{er} août, troisième injection : 1 g. 50.

Le 3 août, quatrième injection : 1 g. 50.

5 août 1929 : Nouvel examen du sang :

Globules rouges, 3.600.000;

Globules blancs, 250.000;

Taux de l'hémoglobine, 70 p. 100;

Valeur globulaire, 1.

Formule leucocytaire:

Polynucléaires neutro, 51 p. 100;

Eosinophiles, 1 p. 100;

Grands monos, 8 p. 100;

Lymphocytes, 1 p. 100;

Cellules originelles, 3 p. 100;

Myélocytes basophiles, 9 p. 100;

Myélocytes neutrophiles, 12 p. 100;

Myélocytes éosinophiles, 5 p. 100;

Myéloblastes, 10 p. 100.

Une hématie nucléée. On assiste à une réaction marquée des organes hématopoïétiques.

Pas d'autre injection de citrate.

La malade subit ensuite deux autres séries de radiothérapie sans traitement citaté.

A la suite de ces séances, l'examen du sang pratiqué donne les résultats suivants :

Globules rouges, 3.140.000;

Globules blancs, 205.200;

Taux de l'hémoglobine, 85 p. 100;

Valeur globulaire, 1,3.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 46 p. 100;

Grands monos, 1 p. 100;

Lymphocytes, 1 p. 100;

Myéloblastes, 29 p. 100;

Myélocytes neutro, 19 p. 100;

Myélocytes éosinophiles, 4 p. 100;

Considérations. — Il semble difficile de séparer la part qui revient au citrate de soude de celle qui revient à la radiothé-

rapie dans le relèvement du taux des globules rouges; l'augmentation des globules paraît se manifester d'une façon plus précoce dans le cas où ces deux médications sont associées.

E. — **Anémies d'origine viscérale.**
(*Insuffisance rénale ou hépatique.*)

OBSERVATION XVIII.

Anémie par insuffisance rénale d'origine calculeuse (avec peut-être un élément hémorragique lié à des hématuries latentes de la lithiase). Néphrite chronique sans azotémie. Traitement par la méthode de Whipple. Pas d'amélioration. Traitement par les injections intraveineuses de citrate : amélioration.

P... (Paul), 44 ans, déménageur, salle 13, lit n° 13, service de M. le Professeur VERGER.

Entre à l'hôpital le 11 octobre 1929 parce qu'il présente de l'œdème des membres inférieurs accompagné de dyspnée.

Antécédents. — A l'âge de 13 ans, crise de rhumatisme articulaire aigu. Pas de récédive.

Histoire de la maladie. — En 1923, notre malade, qui jusque-là avait été bien portant, sent ses forces diminuer; l'appétit disparaît et brusquement le malade fait un ictère. Durée : deux mois.

Analyse d'urines : indique la présence d'albumine, une radiographie des reins faite à l'hôpital montre un calcul du rein droit.

En 1927, apparition d'œdèmes au niveau des membres inférieurs (survenant le soir, disparaissant le matin). Asthénie progressive. Le malade cesse de travailler dans le courant de l'année 1928. A ce moment, apparition des symptômes suivants : céphalées, troubles de la vue, crampes nocturnes, sensation de doigt mort.

En janvier 1929, hématomèse assez abondante.

En février 1929, le malade entre à l'Hôpital Saint-André, dans un service de médecine, et y séjourne deux mois. Les œdèmes se généralisent et s'accompagnent de polyurie.

A partir de juillet, plus de régression des œdèmes. Une dyspnée

marquée apparaît (le malade est obligé de passer la nuit dans un fauteuil).

Examen à l'entrée (le 11 octobre 1929).

Dyspnée accentuée. Visage jaune pâle (type : ictère hémolytique). OEdème blanc et mou partant des extrémités des membres inférieurs et atteignant l'abdomen. Ce dernier est volumineux; les flancs présentent une certaine matité (une paracentèse pratiquée demeure négative).

Appareil circulatoire :

Pouls : 108.

T. A. (Pachon) : Mx, 23; Mn, 13; Io, 3.

Cœur : matité étendue dans le sens transversal; battements réguliers, pas de bruit de galop net ni de souffle.

Appareil pulmonaire. — Matité aux deux bases.

Une exploration pleurale à droite permet de retirer 700 cc. de liquide légèrement hématique.

Foie hypertrophié et douloureux. Reflux hépato-jugulaire.

Pas de température.

Traitement. — Digitaline, injections de neptal, théobromine.

Analyse d'urines à l'entrée. — Albumine 4 grammes. Cylindres granuleux.

Sang. — Réaction de B.-W. négative. Urée sanguine, 0 g. 33.

Examen du sang (le 15 octobre 1929) :

Globules rouges, 2.680.000;

Globules blancs, 2.800;

Taux de l'hémoglobine, 55 p. 100;

Valeur globulaire, 1.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 60 p. 100;

Eosinophiles, 2 p. 100;

Grands monos, 32 p. 100;

Moyens monos, 6 p. 100.

Anisocytose et poikilocytose manifestes. Rares hématies polychromatophiles. Pas d'hématies nucléées. Diminution des globulins.

Temps de saignement nettement prolongé.

Temps de coagulation normal.

Traitement. — 1° *Méthode de Whipple* : Un traitement antianémique est institué.

D'abord méthode de Whipple; le malade est mis au foie de veau cru pendant six semaines : 200 grammes par jour. Pas d'amélioration clinique.

Contrôle hématologique (9 décembre 1929) :

Hématies, 2.700.000;

Globules blancs, 2.400;

Taux de l'hémoglobine, 55 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 44 p. 100;

Eosinophiles, 2 p. 100;

Grands monos, 17 p. 100;

Moyens monos; 18 p. 100;

Lymphocytes, 18 p. 100;

Mastzellen, 1 p. 100.

Du 1^{er} au 10 décembre, traitement des œdèmes par le chlorure de calcium (en injection).

2° *Traitement citaté* : On décide de faire une série d'injections intraveineuses de citrate de soude (solution à 3 p. 100 d'abord, puis au 1/10^e) :

Première injection le 11 décembre : 50 cc.;

Deuxième injection le 15 décembre : 50 cc.;

Troisième injection le 19 décembre : 50 cc.;

Quatrième injection le 21 décembre (solution à 10 p. 100) :
10 cc.;

Cinquième injection le 23 décembre (solution à 10 p. 100) :
10 cc.;

Le 25 décembre : Nouvel examen de sang :

Hématies, 4.400.000;

Globules blancs, 4.000;

Taux de l'hémoglobine, 80 p. 100;

Valeur globulaire un peu inférieure à la normale

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 60 p. 100;

Grands monos, 10 p. 100;

Moyens monos, 20 p. 100;

Cellule de Türk, 1 p. 100;

Lymphocytes, 9 p. 100.

Anisocytose et poikilocytose très modérées.

Cliniquement, amélioration manifeste de l'anémie : recoloration des muqueuses. Les urines, qui étaient légèrement hématuriques au moment où le traitement a été entrepris, présentent une coloration normale (rappelons que le malade a pris du chlorure de calcium pendant quelques jours).

Mais l'état général reste très précaire. Les œdèmes n'ont pas diminué. La dyspnée est toujours très accentuée.

Dans les premiers jours de janvier, l'état s'aggrave. Le 10 janvier, le malade quitte l'hôpital, emmené par sa famille.

Décès quelques jours plus tard.

Considérations. — 1° Nous avons assisté ici à une amélioration produite par le citrate dans un cas où la méthode de WHIPPLE avait totalement échoué. On pourra alléguer que cette dernière n'avait pas encore eu le temps de manifester son action lorsque fut pratiqué le deuxième examen hématologique; il ne faut pas oublier cependant que le foie de veau a été administré régulièrement pendant six semaines sans produire aucun effet favorable;

2° Il y avait certainement, dans le cas étudié, un petit élément hémorragique dû à l'existence d'hématuries latentes; il est à remarquer que l'administration de citrate de soude combinée à celle de chlorure de calcium paraît avoir eu ici un résultat des plus heureux au double point de vue hématopoïétique et antihémorragique. Malheureusement, le malade était presque à bout de forces lorsque nous l'avons entrepris; toute thérapeutique devenait de ce fait quelque peu illusoire, l'état du rein ne nous permettant pas d'espérer une survie de longue durée.

OBSERVATION XIX.

Anémie au cours d'une cirrhose hépatique (hémorragies répétées).

Traitement par injections intraveineuses de citrate de soude à 3 p. 100. Pas d'amélioration notable.

R... (Jules), 59 ans, forgeron, salle 14, lit n° 17, service de M. le Professeur CARLÈS.

Entre à l'hôpital le 1^{er} décembre 1929 pour hémorragies intestinales.

Antécédents personnels. — Ethylisme. Pas de spécificité (B.-W. négatif).

Histoire de la maladie. — Le 8 novembre 1929, le malade, en se levant, constate de l'œdème au niveau de ses membres inférieurs.

Quelques jours après, caillots de sang noirâtre dans les selles; puis apparition d'hémorragies de sang rouge (origine hémorroïdaire). Cet état de choses persiste pendant une quinzaine de jours et décide le malade à se faire hospitaliser.

Examen à l'entrée. — Œdème des membres inférieurs.

Facies : varicosités des pommettes et des ailes du nez. Le reste de la figure est pâle; les muqueuses sont nettement décolorées.

Appareil digestif. — Abdomen tendu, non douloureux. Pas de circulation veineuse collatérale. Matité déclive; sensation de flot. Pas de manifestations hémorragiques.

Le toucher rectal indique la présence d'hémorroïdes.

Le foie n'est pas perceptible dans la partie inférieure.

Rate : Percutable dans les deux sens sur quatre travers de doigt.

Appareil circulatoire. — Pouls normal. Cœur : souffle systolique au niveau du foyer aortique.

Ponction de l'ascite. Cytobactériologie : culot hématique.

Coefficient de Maillard : 0.04. Très forte réaction cellulaire. Pas de microbes.

Examen du sang (le 7 décembre 1929) :

Hématies, 2.610.000;

Leucocytes, 6.800;

Hémoglobine, 80 p. 100;

Valeur globulaire, 1,4.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 61 p. 100;

Eosinophiles, 5 p. 100;

Grands monos, 10 p. 100;

Moyens monos, 14 p. 100;

Lymphocytes, 10 p. 100.

Légère anisocytose. Quelques hématies granuleuses.

Temps de saignement et de coagulation normaux.

Traitement. — On décide de faire du citrate de soude à ce malade pour combattre son anémie (solution à 3 p. 100).

Première injection le 12 décembre 1929 à 11 h. 15 (avant le repas) : on injecte 40 cc. de la solution.

Un frottis pratiqué auparavant indiquait que le nombre des globulins était sensiblement normal.

A midi, c'est-à-dire trois quarts d'heure après l'injection, le malade présente de petits frissons auxquels succède une phase de chaleur, puis de somnolence. Durée totale de la crise : 1 heure environ. Elle se termine par l'apparition de sueurs abondantes. La température, prise au moment de la crise, s'est élevée jusqu'à 39 degrés. Le soir, à 16 h. 30, elle était de 38 degrés.

A 17 heures, un frottis de sang est pratiqué : il indique une diminution nette du nombre des globulins.

Le lendemain, la température est redevenue normale

Temps de saignement et de coagulation normaux.

Dans la nuit du 14 au 15 décembre, nouvelle hémorragie intestinale assez abondante (sang rouge).

Le 17 décembre : Temps de saignement et de coagulation diminués de moitié (il s'agit là d'un processus de défense contre l'hémorragie). Un frottis de sang indique une grande quantité de globulins.

Le 18 décembre 1929, deuxième injection de citrate : injection de 40 cc. de la même solution à 3 p. 100, faite en deux fois, à cinq minutes d'intervalle. Pas de choc.

Le 21 décembre, troisième injection : 40 cc.

Le 28 décembre, quatrième injection : 40 cc.

Le 31 décembre, cinquième injection : 40 cc.

Aucune réaction nouvelle ne s'est manifestée. Pas d'hémorragie.

Cliniquement, pas d'amélioration très nette de l'anémie.

Examen du sang le 13 janvier 1930 :

Hématies, 3.500.000;

Leucocytes, 12.000.

On tente l'essai d'un traitement spécifique, mais l'état général décline.

Le 31 janvier, abondante hématomèse. Le malade part chez lui et meurt le lendemain.

Considérations. — Cette observation est intéressante à deux points de vue : 1° elle relate un des rares accidents de choc citraté que nous ayons eu à enregistrer et cela avec une solution voisine de l'isotonie (3 p. 100). Nous nous empressons d'ailleurs de faire remarquer que ces phénomènes n'ont eu aucune allure dramatique, et qu'ils ne nous ont pas empêché de renouveler quelques jours après notre injection en prenant certaines précautions : injection faite en deux fois, à cinq minutes d'intervalle. Aucune réaction consécutive ne fut désormais constatée; 2° nous nous sommes demandé si la solution de citrate à 3 p. 100 n'était pas susceptible de modifier les temps de saignement et de coagulation (question particulièrement importante chez un sujet présentant des manifestations hémorragiques). Aussi avons-nous pratiqué des examens systématiques avant et après les injections de citrate; dans la journée qui précéda une assez abondante hémorragie intestinale, les temps de saignement et de coagulation avaient été trouvés normaux. Nous avons pu, d'ailleurs, dans la suite, renouveler nos injections avec la même solution sans constater de nouvelles manifestations hémorragiques. Il est évident que dans ces cas, des solutions plus concentrées sont à conseiller (toutefois, chez notre sujet, il convenait de procéder prudemment en raison des accidents de choc observés au cours de l'injection première).

OBSERVATION XX.

Anémie survenant au cours d'une cirrhose hépatique. Traitement par injections intraveineuses de citrate de soude (solution à 10 p. 100). Guérison.

F... (Henri), 35 ans, carreleur, salle 14, lit n° 30, service de M. le Professeur CARLES.

Entré le 28 octobre 1929 pour une augmentation rapide de volume de l'abdomen survenant après une longue période de troubles digestifs.

Antécédents personnels. — Gonococcie à 17 ans. En 1917, syndrome dysentérique. (20 à 30 selles par jour).

Histoire de la maladie. — Depuis plusieurs années, le malade fait des excès éthyliques; douleurs au niveau de la région hépatique et du creux épigastrique. Ces douleurs sont parfois accompagnées de crises diarrhéiques. Quelques vomissements bilieux et alimentaires.

En 1926 hématémèses; radioscopie négative.

Depuis quelques jours, augmentation de volume de l'abdomen; le malade entre à l'hôpital.

Examen à l'entrée. — Pas de température. Œdème malléolaire. Signes d'ascite (épanchement libre).

Foie petit. Coefficient de Maillard : 0,07.

Examen des selles négatif au point de vue kystes et parasites.

Signes évidents d'éthylisme.

Le facies est pâle; décoloration assez marquée des muqueuses.

Appareil circulatoire : Cœur normal. Pouls, 80. T. A. (Pachon) : Mx, 13; Mn, 6; Io, 2,5.

Réaction de B.-W : + dans le sang.

Dans le courant de novembre, le traitement suivant est appliqué : suc glycériné hépatique, injections de biodure d'hydrargyre (d'ailleurs mal supportées) et injections intrapéritonéales de liqueur iodo-iodurée (procédé de M. le Professeur CARLES).

Amélioration locale manifeste, mais le malade que l'on a dû ponctionner présente un syndrome anémique nettement accusé.

Examen hématologique (pratiqué le 16 décembre 1929) :

Globules rouges, 2.600.000;

Leucocytes, 2.400;

Taux de l'hémoglobine, 80 p. 100;

Valeur globulaire augmentée, 1,3.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 44 p. 100;

Eosinophiles, 6 p. 100;

Grands monos et formes de transition, 25 p. 100;

Moyens monos, 18 p. 100;

Lymphocytes, 6 p. 100;

Mastzellen, 1 p. 100.

Anisocytose et poikilocytose assez marquées. Globulins en nombre sensiblement normal. Quelques hématies granulo-réticulo-filamenteuses.

Temps de saignement et de coagulation sensiblement diminués.

Traitement. — On décide d'instituer le traitement citraté (solution à 3 p. 100).

Série des injections :

Première injection le 17 décembre : 40 cc.

Deuxième injection le 20 décembre : 40 cc.

Troisième injection le 23 décembre : 50 cc.

Quatrième injection le 28 décembre : 60 cc.

Aucune réaction au cours de ces injections.

Le 23 décembre, une demi-heure après l'injection de citrate, un frottis pratiqué donne les indications suivantes :

Nombreux éosinophiles.

Polychromatophilie des plus nettes. Assez nombreuses cellules d'irritation. Globulins plutôt augmentés de nombre et de taille très inégale (certains sont géants).

Certains mononucléaires et éosinophiles présentent un cytoplasme très pâle.

Arrêt des injections jusqu'au 8 janvier; à ce moment, nouvelle série avec la solution à 10 p. 100 :

Le 8 janvier : 10 cc.

Le 11 janvier : 15 cc.

Le 14 janvier : 15 cc.

Nouvel examen hématologique le 17 janvier 1930 :

Hématies, 4.240.000;

Leucocytes, 7.200.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 53 p. 100;

Moyens monos, 18 p. 100;

Grands monos, 18 p. 100;

Lymphocytes, 11 p. 100;

Taux de l'hémoglobine, 90 p. 100.

Cliniquement, amélioration des plus manifestes; le facies du malade est tout à fait transformé.

Une nouvelle série de biiodure d'hydrargyre est instituée et le malade part en convalescence en très bon état.

Vingt jours après, il recommence à travailler.

Suivi pendant deux mois. L'état demeure satisfaisant.

Ultérieurement, change de résidence.

Considérations. — Il s'agissait ici d'une anémie surtout globulaire sur laquelle le citrate de soude a eu une action des plus rapides; nous avons pu assister cliniquement à la recoloration progressive du sujet. On objectera que l'anémie présentée revêtait une forme plutôt favorable, bien mise en évidence par la formule leucocytaire pratiquée avant tout traitement par le citrate. Cela est vrai, sans doute, mais nous sommes persuadé que la promptitude avec laquelle s'est effectuée la régénération sanguine ne peut guère s'expliquer que par une excitation marquée de l'hématopoïèse.

F. — Anémie néoplasique.

OBSERVATION XXI.

Anémie d'origine néoplasique (cancer du pylore). Traitement par la méthode de Whipple : aucun résultat. Traitement par les injections intraveineuses de citrate de soude (solutions à 3 p. 100 et au 1/10^e). Amélioration passagère.

M... (Adolphe), salle 15, lit n° 27, âgé de 65 ans, boulanger, service de M. le Professeur VERGER.

Entre dans le service le 15 octobre 1929 pour asthénie.

Histoire de la maladie. — Il y a trois mois, apparition assez rapide des symptômes suivants : fatigue, dyspnée d'effort, perte de l'appétit, troubles intestinaux (constipation). Douleurs thoraciques; la nuit, crampes douloureuses au niveau des mollets et des cuisses.

Les troubles gastro-intestinaux occupent la première place; le malade a des nausées fréquentes sans vomissements. L'entourage du malade a remarqué qu'en peu de temps son visage était devenu pâle et de teinte vraiment cireuse.

Examen du malade à l'entrée. — C'est le syndrome anémique qui attire en premier lieu l'attention; on pratique aussitôt un *examen hématologique* (le 16 octobre 1929) :

Hématies, 3.200.00;

Globules blancs, 8.000.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 73 p. 100;

Lymphocytes, 22 p. 100;

Grands monos, 4 p. 100;

Polynucléaires basophiles, 1 p. 100;

Taux de l'hémoglobine, 53 p. 100.

Valeur globulaire un peu inférieure à l'unité.

Anisocytose et poïkilocytose. Assez nombreux globulins. Assez nombreuses hématies granulo-réticulo-filamenteuses. Pas d'hématie nucléée. L'image neutrophile d'Arneth est nettement déviée vers la droite.

Temps de saignement légèrement augmenté.

Temps de coagulation sensiblement normal.

Appareil digestif. — Signes physiques négatifs. Toucher rectal négatif.

L'examen des selles ne révèle ni kyste, ni œufs de parasites.

Tube gastrique : Anachlorhydrie (liquide de stase et repas d'épreuve).

Réaction de Kastle Meyer positive.

Radioscopie. — Gros foie.

Estomac en écharpe; se présente comme un conduit rigide.

-Hypotonie manifeste; incontinence pylorique.

Examen des autres appareils négatif.

Le malade est de plus en plus fatigué et son anémie va en s'accroissant. Pas de température.

On pense à un néoplasme probable de l'estomac, mais le malade n'est pas décidé à subir une intervention chirurgicale.

Traitement. — 1° *Méthode de Whipple* : Un traitement dirigé contre l'anémie est alors institué et on décide d'appliquer au malade la méthode de Whipple 200 grammes de foie de veau cru par jour.

Cliniquement, aucune amélioration de l'anémie.

L'asthénie est toujours grande.

Après un mois de ce régime, nouvelle numération :

Hématies, 2.970.00;

Leucocytes, 11.200;

Taux de l'hémoglobine, 53 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 75 p. 100;

Eosinophiles, 1 p. 100;

Grands monos et formes de transition, 13 p. 100;

Moyens monos, 10 p. 100;

Lymphocytes, 1 p. 100.

Légère anisocytose. Pas de poikilocytose. Pas d'hématies nucléées. Hématies granuleuses très rares. Très nombreux globulins.

2° *Traitement citraté* : Le foie de veau est supprimé et on décide d'instituer un traitement citraté (solution à 3 p. 100) :

Première injection le 6 décembre : 50 cc. (en deux fois à 5 minutes d'intervalle);

Deuxième injection le 9 décembre : 50 cc.

Troisième injection le 13 décembre, 40 cc.

Pas d'amélioration sensible de l'anémie au point de vue clinique; le malade reste d'une pâleur désespérante.

Cependant, l'examen du sang donne des résultats favorables (le 16 décembre 1929) :

Globules rouges, 3.580.000;

Globules blancs, 7.200;

Taux de l'hémoglobine, 70 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 60 p. 100;

Eosinophiles, 3 p. 100;

Grands monos et formes de transition, 19 p. 100;

Moyens monos, 12 p. 100;

Lymphocytes, 6 p. 100.

Légère anisocytose et poïkilocytose. Globulins normaux.

On continue le citrate.

Quatrième injection le 18 décembre 1929 : 50 cc.

Le 23 décembre, un frottis est pratiqué et donne les indications suivantes :

Polychromatophilie;

Abondance des mononucléaires;

Amas de globulins accolés aux globules rouges.

Cliniquement, le malade se sent mieux et son facies se recoloré. Il demeure cependant encore assez pâle. Le maximum de coloration se produit deux ou trois jours après l'injection de citrate. L'appétit est meilleur.

On continue le traitement en employant la solution à 10 p. 100 :

Cinquième injection le 24 décembre : 10 cc.

Sixième injection le 28 décembre : 10 cc.

Amélioration clinique assez marquée.

Le 30 décembre 1929, numération :

Hématies, 3.920.000;

Leucocytes, 12.400.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 62 p. 100;

Eosinophiles, 4 p. 100;
Grands monos, 16 p. 100;
Moyens monos, 10 p. 100;
Lymphocytes, 7 p. 100;
Mastzellen, 1 p. 100.

Polychromatophilie manifeste.

Réaction nomoblastique : on voit quelques hématies nucléées.

Nombreuses hématies avec noyaux pycnotiques.

Grande différence de taille entre les hématies.

Au point de vue clinique, amélioration, mais pas en rapport avec la formule sanguine.

Septième injection le 31 décembre : 15 cc.

Examen du sang le 7 janvier 1930 :

Hématies, 3.520.000;

Leucocytes, 10.000;

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 67 p. 100;

Eosinophiles, 5 p. 100;

Grands monos, 8 p. 100;

Moyens monos, 6 p. 100;

Lymphocytes, 14 p. 100;

Quelques hématies polychromatophiles. Anisocytose et poïkilocytose.

Le malade a repris des forces et il consent à se laisser opérer.

Diagnostic médical : Néoplasme du pylore.

Première intervention (le 15 janvier 1930), pratiquée par M. le Docteur LEFÈVRE. — Sérum préopératoire.

Intervention sous anesthésie générale à l'éther. On constate un tout petit néo, situé au niveau du pylore, région de la petite courbure, sténosant complètement le pylore. Pas de ganglions, pas d'adhérences. On se contente de pratiquer une gastro-entérostomie.

Les jours suivants, le malade prend quelques ampoules d'hépatrol.

Examen du sang, le 24 janvier 1930 :

Hématies, 4.560.000;

Leucocytes, 20.800.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 66 p. 100;

Moyens monos, 13 p. 100;

Grands monos, 1 p. 100;

Lymphocytes, 20 p. 100.

Nouvel examen le 10 février 1930 :

Sang :

Hématies, 3.120.000

Globules blancs, 12.400;

Hémoglobine, 50 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 78 p. 100;

Grands monos, 1 p. 100;

Moyens monos, 7 p. 100;

Lymphocytes, 14 p. 100.

Deuxième intervention (pratiquée le 12 février 1930). — On trouve de l'ascite; compression du pédicule hépatique par des ganglions; on referme.

Etat très précaire. L'anémie est de nouveau marquée et le pronostic évidemment fatal.

Considérations. — Nous avons pu, même dans cette forme d'anémie considérée comme irréductible, déclencher, au moyen du citrate de soude, une ébauche de réparation sanguine, passagère, il est vrai, mais qui, cependant, a été suffisante pour permettre sans autre traitement préalable une intervention chirurgicale. Nous avons pu assister à une augmentation assez marquée du nombre des globules rouges, parallèlement à une élévation du taux de l'hémoglobine et à une déviation vers la mononucléose et l'éosinophilie de la formule leucocytaire. A la suite de la première intervention, une amélioration de même ordre a été obtenue avec l'hépatrol. Ce que nous avons pu obtenir ici avec le citrate de soude réalise, semble-t-il, la limite des possibilités dans un cas aussi désespéré.

G. — Anémies tuberculeuses.

OBSERVATION XXII.

Anémie tuberculeuse. Tuberculose pulmonaire (base gauche). Traitement par injections intraveineuses de citrate de soude (solution au 1/10^e). Amélioration.

Mme L..., ménagère, 33 ans, entre le 30 novembre 1929 au Sanatorium Xavier-Arnozan.

Histoire de la maladie. — Bien portante jusqu'en 1929.

En août 1929, déclin de l'état général; se met à tousser et à cracher.

Le 15 novembre 1929 : Hémoptysie.

Examen clinique. — Au point de vue pulmonaire, forme parenchymateuse de la base gauche. Bacilloscopie, le 3 décembre 1929.

Le côté droit paraît relativement bon.

Examen des urines à l'entrée : 0 g. 03 d'albumine.

Syndrome hématologique : Facies pâle, muqueuses assez fortement décolorées.

On pratique un examen de sang le 13 janvier 1930 :

Globules rouges, 4.300.000;

Leucocytes, 11.000;

Hémoglobine, 75 p. 100.

Valeur globulaire diminuée : 0,8.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 71 p. 100;

Eosinophiles, 1 p. 100;

Grands monos, 10 p. 100;

Monos à noyaux multilobés, 3 p. 100;

Quotient neutro-leucocytaires de Sabrazès, 2,9 p. 100.

L'image neutrophile d'Arneth est très légèrement déviée vers la gauche. Assez nombreuses hématies granulo-réticulo-filamenteuses. Nombreux globulins.

Traitement. — Cure sanatoriale. Phrénicectomie gauche (pratiquée le 19 février 1930 par M. le Professeur agrégé CHARRIER). Injections intraveineuses de citrate de soude (solution au 1/10^e).

On commence le traitement le 14 janvier 1930, et on fait, entre le 14 janvier et le 19 février (date de la phrénicectomie), une série de huit injections espacées de quatre à cinq jours.

Premier contrôle hématologique le 23 janvier 1930 (sang examiné sur lames) : lobules en nombre sensiblement normal.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 75 p. 100;

Lymphocytes, 10 p. 100;

Grands monos, 4 p. 100;

Moyens monos, 6 p. 100;

Monos à noyau multilobé, 2 p. 100;

Eosinophiles, 3 p. 100;

Quotient neutro-leucocytaire, 3.

Au point de vue clinique, amélioration sensible de l'anémie; les muqueuses, et en particulier la muqueuse buccale, sont beaucoup plus colorées. Amélioration légère de l'état général. La malade a repris des forces et de l'appétit. Amélioration nette de la température sous l'influence des injections de citrate de soude.

Les règles se produisent du 14 au 17 février et ne sont pas modifiées par l'administration du citrate.

Nouvel examen du sang le 18 février 1930 (avant la phrénicectomie) :

Globules rouges, 4.500.000;

Globules blancs, 5.000;

Hémoglobine, 75 p. 100;

Valeur globulaire, toujours nettement diminuée.

Le 19 février : Phrénicectomie gauche.

Le 24 février : Taux de l'hémoglobine, 80 p. 100 .

En mars 1930, la malade paraît un peu plus pâle; on recommence alors une nouvelle série de citrate.

Du 11 mars au 1^{er} avril : 12 injections, chacune de 10 cc. de la solution à 10 p. 100, en procédant par salves de 3 à 4 injections quotidiennes, séparées par des intervalles de trois à quatre jours. La température, qui était remontée très légèrement, baisse de nouveau.

Pas de modification des règles en mars.

Le 3 avril 1930 : Nouveau contrôle hématologique :

Globules rouges, 4.900.000;

Globules blancs, 4.500;

Hémoglobine, 90 p. 100.

Cliniquement, la malade est très colorée; elle se sent très bien, l'appétit est bon. On cesse les injections de citrate.

10 avril : Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 57 p. 100;

Moyens monos, 14 p. 100;

Lymphocytes, 4 p. 100;

Grands monos, 6 p. 100;

Cellules de Rieden, 4 p. 100;

Cellules originelles, 3 p. 100;

Mastzellen, 1 p. 100;

Monos à noyau multilobé, 8 p. 100;

Métamyélocytes, 1 p. 100;

Eosinophiles, 2 p. 100.

Quotient neutro-leucocytaire : 1,3.

Les globulins sont en nombre sensiblement normal. Pas d'hématies granuleuses.

Nouvel examen de sang le 5 mai 1930 :

Globules rouges, 5.000.000;

Hémoglobine, 85 p. 100;

Valeur nucléaire (d'après Arneth), 296.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 52 p. 100;

Moyens monos, 16 p. 100;

Lymphocytes, 9 p. 100;

Grands monos, 11 p. 100;

Monos à noyau multilobé, 8 p. 100;

Eosinophiles, 2 p. 100;

Cellules originelles, 0,5 p. 100;

Mastzellen, 0,5 p. 100;

Cellules de Rieder, 0,5 p. 100;

Métamyélocytes, 0,5 p. 100.

Quotient neutro-leucocytaire : 1.

Cliniquement, l'amélioration obtenue se maintient; le facies est biens coloré. La malade a notablement augmenté de poids.

Considérations. — Nous nous trouvons indiscutablement en présence d'une amélioration nette de la formule sanguine; diminution des polynucléaires, taux ascensionnel des mononucléaires, abaissement du quotient neutro-leucocytaire au-dessous de la normale qui est 2, déviation de l'image neutrophile vers la droite sont autant de symptômes favorables. L'amélioration des lésions sous l'influence de la phrénicectomie (amélioration constatée cliniquement par les signes d'auscultation) permet d'expliquer dans une large mesure cette évolution de la formule, mais il n'en est pas moins vrai que le citrate de soude paraît avoir eu une action indéniable qui, d'ailleurs, a pu être mise en évidence par des examens antérieurs à l'intervention.

OBSERVATION XXIII.

Anémie tuberculeuse. Tuberculose pulmonaire bilatérale. Traitement par injections intraveineuses de citrate de soude (solution au 1/10^e). Pas d'amélioration. Mort.

J... (Henriette), 22 ans, entrée au Sanatorium Xavier-Arnozan en septembre 1928.

Antécédents. — Tuberculeux, héréditaires et personnels.

Fatiguée depuis 1924 (à ce moment soignée sa mère tuberculeuse). Contracte de nombreuses bronchites. Déclin de l'état général. Se met à tousser et à cracher en mars 1928.

Examen à l'entrée (septembre 1928). — Lobite supérieure gauche anatomiquement évolutive avec atteinte légère du sommet droit.

Bacilloscopie : Fortement +.

Amélioration pendant quelques mois.

Dans le courant de l'année 1929, ensemenement du côté opposé. Envahissement laryngé.

Localisations intestinales : Douleurs et hémorragies assez abondantes.

L'état général est profondément touché.

Anémie très marquée. Décoloration de toutes les muqueuses.

Examen de sang (le 14 janvier 1930) :

Globules rouges, 3.650.000;

Globules blancs, 12.000;

Hémoglobine, 60 p. 100,

Valeur globulaire, 0,8.

Anisocytose et poikilocytose modérées. Nombreux globulins. Assez nombreuses hématies granulo-réticulo-filamenteuses. Image neutrophile d'Arneth nettement déviée vers la gauche.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 86 p. 100;

Lymphocytes, 3 p. 100;

Grands monos, 4 p. 100;

Moyens monos, 7 p. 100.

Quotient neutro-leucocytaire : 6.

(En somme, poussée évolutive très nette au moment de l'examen.)

Traitement. — On fait un essai de traitement au citrate dirigé contre l'anémie : 6 injections intraveineuses sont pratiquées du 16 janvier au 4 février (chaque fois 10 cc. de la solution au 1/10^e).

Aucune influence sur la température, qui demeure très élevée (38 le matin, 39 le soir).

Nouvel examen de sang le 23 janvier 1930 (sur lames).

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 92 p. 100;

Lymphocytes, 3 p. 100;

Grands monos, 4 p. 100;

Moyens monos, 1 p. 100.

Globulins en nombre sensiblement normal. Très peu d'hématies granulo-réticulo-filamenteuses.

Au point de vue clinique, pas d'amélioration de l'anémie, pas de reprise de l'appétit.

Le 5 février 1930 : Nouvelle numération :

Globules rouges, 4.220.000;

Globules blancs, 16.600;

Hémoglobine, 65 p. 100;

Valeur globulaire, 0,7.

Décès le 9 février 1930.

Considérations. — Il s'agissait évidemment ici d'un cas désespéré qui n'était plus justifiable d'aucune thérapeutique. Il n'est donc pas étonnant que notre médication soit restée inopérante.

OBSERVATION XXIV.

Anémie tuberculeuse. Tuberculose pulmonaire, bilatérale, à forme sclérosante. Traitement par injections intraveineuses de citrate de soude (solution à 5 p. 100). Amélioration.

Mme D..., 46 ans, entrée au Sanatorium Xavier-Arnoz le 21 août 1928.

A soigné son mari bacillaire (mort en 1927).

En 1923 : Hémoptysies.

En 1926 : Pleurésie gauche.

Examen à l'entrée (1928). — Au point de vue pulmonaire, forme bilatérale des sommets, non évolutive, à tendance sclérosante.

Bacilloscopie : +.

Dans le courant de l'année 1929, amélioration nette au point de vue clinique et au point de vue radiologique.

Syndrome hématologique : Cliniquement, malade très pâle, décoloration très accentuée des conjonctives et de la muqueuse buccale. Asthénie marquée.

Examen du sang le 19 mars 1930 :

Globules rouges, 4.600.000;

Globules blancs, 3.000;

Hémoglobine, 75 p. 100;

Valeur globulaire diminuée.

Rares hématies granulo-réticulo-filamenteuses. Image neutrophile d'Arneth normale.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 70 p. 100;

Moyens monos, 15 p. 100;

Grands monos, 10 p. 100;

Lymphocytes, 3 p. 100;

Monos à noyau multilobé, 2 p. 100.

Quotient neutro-leucocytaire : 2,3.

Traitement. — Le traitement citraté est institué à la date du 19 mars 1930.

Du 19 mars au 2 avril : 6 injections de la solution à 5 p. 100 (espacées chacune de trois jours).

Du 2 avril au 18 avril : 9 injections de la solution à 5 p. 100, en procédant par salves de 3 injections quotidiennes.

Du 26 au 28 mars, la malade est réglée. Les règles sont très diminuées en abondance et en durée.

Examen des urines pratiqué :

Avant le traitement, pas d'albumine;

En cours de traitement, pas d'albumine;

Après le traitement, pas d'albumine.

Examen hématologique le 16 avril 1930 :

Globules rouges, 4.500.000;

Globules blancs, 4.000;

Hémoglobine, 75 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 69 p. 100;

Moyens monos, 7 p. 100;

Lymphocytes, 6 p. 100;

Eosinophiles, 3 p. 100;

Grands monos, 6 p. 100;

Monos à noyau multilobé, 4 p. 100;

Mastzellen, 2,5 p. 100;

Métamyélocytes, 2,5 p. 100.

Quotient neutro-leucocytaire : 2,2.

Globulins en nombre sensiblement normal. Pas d'hématie granuleuse.

Nouvelle numération le 26 avril 1930 :

Globules rouges, 4.410.000;

Globules blancs, 4.000;

Hémoglobine, 75 p. 100.

Très nombreux globulins. Pas d'hématies granuleuses.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 62 p. 100;

Lymphocytes, 14 p. 100;

Moyens monos, 10 p. 100;

Grands monos, 7 p. 100;

Monos à noyau multilobé, 3 p. 100;

Mastzellen, 1 p. 100;

Eosino, 1 p. 100;

Métamyélocytes, 1 p. 100.

Quotient neutro-leucocytaire : 1,6 (formule nettement favorable).

Cliniquement, amélioration de l'état général. Recoloration des muqueuses. Augmentation de l'appétit.

On suspend momentanément la médication citratée.

Considérations. — Il est évident que nous nous trouvons en présence d'une forme nettement favorable, à tendance sclérosante. Mais l'action du citrate de soude ne peut pas non plus être mise en doute. Aucune autre médication n'a été instituée. Le nombre des globules rouges n'a pas été modifié, mais la malade considérée n'était pas une anémique globulaire. L'évolution de la formule leucocytaire était intéressante à suivre.

OBSERVATION XXV.

Anémie tuberculeuse : forme de tuberculose pulmonaire bilatérale, à type cachectisant. Traitement par les injections intraveineuses de citrate de soude (solution au 1/10^e). Pas d'amélioration. Mort.

Mme de B..., âgée de 55 ans, entrée au Sanatorium Xavier-Arnouzan le 6 février 1930.

Antécédents. — Bacillose familiale. Anémie marquée à l'âge de 30 ans. A 52 ans, grippe avec cortico-pleurite droite. Depuis, atteinte de l'état général, hémoptysies, fièvre élevée, touse et crache. Signes de déchéance progressive.

Examen à l'entrée. — Au point de vue pulmonaire : forme bilatérale, chonique, d'évolution lente, plutôt évolutive qu'infectante,

très disséminée, déjà très évoluée dans la moitié supérieure droite et assez évoluée dans la partie moyenne gauche.

Bacilloscopie :

Syndrome hématologique. — Cliniquement, anémie marquée, léger œdème malléolaire 0 g. 03 d'albumine dans les urines.

Sang :

Globules rouges, 4.000.000;

Globules blancs, 20.000;

Hémoglobine, 70 p. 100.

Valeur globulaire diminuée.

Image neutrophile d'Arneth très déviée vers la gauche.

Formule leucocytaire :

Polynucléaire neutro, 84 p. 100;

Grands monos, 4 p. 100;

Moyens monos, 5 p. 100;

Lymphocytes, 1 p. 100;

Monos à noyau multilobé, 6 p. 100.

T. A. (Pachon) : Mx, 11; Mn, 6; Io, 0,5.

Traitement. — Cure hygiéno-diététique.

On institue le traitement citrate à la date du 24 février 1930. La malade étant nettement fatiguée, on commence par des doses très faibles : 0 g. 30 de citrate, et on ne monte jamais au-dessus de 0 g. 75.

Double série de quatre injections quotidiennes « en salves » (8 injections en tout).

Au cours de chaque injection, la malade accuse une sensation de constriction laryngée.

Le 18 mars, nouvel examen après traitement.

Au point de vue clinique, aucune amélioration. L'état général devient même franchement mauvais au moment où l'on cesse le traitement.

Globules rouges, 4.100.000;

Globules blancs, 18.000;

Hémoglobine, 6 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 79 p. 100;

Lymphocytes, 4 p. 100;

Grands monos, 4 p. 100;

Moyens monos, 7 p. 100;

Monos à noyau multilobé, 6 p. 100.

Peu de globulins. Quelques hématies granulo-réticulo-filamenteuses. Pas de réaction normoblastique.

T. A. (Pachon) : Mx, 11; Mn, 5; Io, 0'5.

Décès quelques jours plus tard.

Considérations. — Les organes hématopoïétiques n'ont pas répondu.

Aucune modification ni dans le sens de la série rouge, ni dans celui de la série blanche.

Le seul intérêt de cette observation négative est le suivant : il faut redouter chez les sujets profondément *intoxiqués* (et non forcément anémiés) les réactions consécutives à l'injection de citrate. Nous avons été ici d'une prudence extrême pour l'emploi du médicament, et nous étions prêt à en suspendre l'application si les accidents observés avaient été plus sérieux.

OBSERVATION XXVI.

Anémie tuberculeuse (Tuberculose pulmonaire à forme grave, bilatérale, avec localisation laryngée). Traitement par injections intraveineuses de citrate de soude (solution au 1/10^e). Pas d'amélioration.

D... (Rachel), 25 ans, entrée au Sanatorium Xavier-Arnoz le 8 mai 1929.

Histoire de la maladie. — Déclin de l'état général coïncidant avec une deuxième grossesse. La malade se met à tousser et cracher (peut cependant conduire la grossesse à terme).

Examen à l'entrée (mai 1929). — Type de tuberculose pulmonaire, bilatérale, disséminée, infectante, avec localisation laryngée. Etat général franchement mauvais. Anémie marquée; décoloration des muqueuses.

Examen du cœur : Tachycardie; pas de souffle.

Examen hématologique (le 8 janvier 1930) :

Globules rouges, 4.000.000;

Globules blancs, 6.000;

Taux de l'hémoglobine, 55 p. 100.

Valeur globulaire très diminuée, 0,6.

Nombreux globulins. Anisocytose et poikilocytose modérées. Quelques hématies granulo-réticulo-filamenteuses.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 68 p. 100;

Grands monos, 14 p. 100;

Moyens monos, 6 p. 100;

Lymphocytes, 9 p. 100;

Monos à noyau multilobé, 2 p. 100;

Mastzellen, 1 p. 100.

Image neutrophile d'Arneth déviée vers la gauche.

Quotient neutro-leucocytaire de Sabrazès : 2,1.

Traitement. — Traitement au citrate institué à la date du 9 janvier 1930 (du 9 janvier au 28 janvier) : 6 injections de 10 cc. Aucune réaction (injections espacées de quatre à cinq jours).

Nouvel examen de sang le 23 janvier 1930 :

Globules rouges, 4.540.000;

Globules blancs, 6.000;

Taux de l'hémoglobine, 65 p. 100;

Valeur globulaire : 0,7.

Peu de globulins. Pas d'anisocytose ni de poikilocytose. Par endroits, hématies polychromatophiles. Zones de réaction normoblastique.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 80 p. 100;

Grands monos, 4 p. 100;

Moyens monos, 9 p. 100;

Lymphocytes, 4 p. 100;

Monos à noyau multilobé, 2 p. 100.

Quotient neutro-leucocytaire : 4.

Cliniquement, Amélioration extrêmement légère de l'anémie; la

malade se colore quelque peu (après les deux ou trois premières injections).

Par contre, la température devient plus irrégulière et les forces de la malade vont en diminuant. On se trouve nettement en présence d'une poussée évolutive avec polynucléose.

Le traitement est arrêté.

La malade quitte le Sanatorium quelques jours après pour achever ses jours auprès des siens.

Considérations. — Il est bien évident que le citrate de soude a été employé ici à titre de médication purement symptomatique. Il paraît avoir effectivement déterminé une légère réaction des organes hématopoïétiques. Mais toute thérapeutique dirigée contre l'anémie tuberculeuse paraît quelque peu illusoire; on ne saurait guère lutter contre elle qu'en luttant en premier lieu contre l'intoxication générale de l'organisme.

OBSERVATION XXVII.

Anémie tuberculeuse. Tuberculose pulmonaire à forme unilatérale, mais évolutive. Traitement par injections intraveineuses de citrate de soude (solution au 1/10^e). Amélioration.

C... (Jeanne), entrée au Sanatorium Xavier-Arnoz le 4 avril 1930.

Histoire de la maladie. — Malade fatiguée depuis plusieurs années (pleurésie ancienne).

En février 1929 : Grippe-surmenage dans le courant de l'année.

En février-mars 1930 : Aggravation; la malade se décide à entrer au Sanatorium.

Examen à l'entrée. — Etat général mauvais. Sueurs nocturnes abondantes.

Diagnostic. — Forme unilatérale, mais active, évolutive, infectante.

Examen hématologique. — Cliniquement, anémie très prononcée. Le teint est blafard. Les muqueuses sont complètement décolorées.

Le 8 avril 1930 :

Globules rouges, 4.000.000;

Taux de l'hémoglobine, 50 p. 100. Liséré plasmatique.

Globules blancs, 9.000;

Valeur globulaire, 0,6.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 77 p. 100;

Lymphocytes, 5 p. 100;

Grands monos, 4 p. 100;

Moyens monos, 9 p. 100;

Monos à noyaux multilobés, 2 p. 100;

Mastzellen, 0,5 p. 100;

Eosinophiles, 0,5 p. 100;

Métamyélocytes, 2 p. 100;

Quotient neutro-leucocytaire : 3,3.

Très nombreux globulins.

Traitement. — On décide d'instituer une série d'injections intra-veineuses de citrate de soude (solution au 1/10^e).

Première injection le 9 avril : 0 g. 50 de citrate. Aucun shock.

On pratique 7 injections du 9 avril au 1^{er} mai.

Le 1^{er} mai : Amélioration clinique nette, recoloration progressive des téguments et des muqueuses. Reprise des forces et de l'appétit; la malade, qui était confinée au lit et très asthénisée, se lève et peut même se promener quelque peu.

Nouvel examen de sang le 4 mai :

Globules rouges, 5.000.000;

Globules blancs, 18.000;

Taux de l'hémoglobine, 75 p. 100;

Valeur globulaire, 0,7.

Quelques hématies granulo-réticulo-filamenteuses. Par place, polychromatophilie très marquée. On aperçoit quelques éosinophiles. Assez forte réaction mononucléaire.

Formule leucocytaire le 19 mai :

Polynucléaires neutrophiles, 64 p. 100;

Lymphocytes, 7 p. 100;

Moyens monos, 10 p. 100;

Grands monos, 12 p. 100;

Grands monos à noyau multilobé, 4 p. 100;

Eosinophiles, 1 p. 100;

Métamyélocytes, 2 p. 100.

Une cellule originelle. Quelques hématies polychromatophiles.

Quotient neutro-leucocytaire : 1,9.

Taux de l'hémoglobine, 70 p. 100.

Cliniquement, l'amélioration de l'état anémique persiste; toutefois, la malade paraît un peu plus pâle qu'en cours de traitement. Au point de vue pulmonaire, aucune amélioration, malgré une *phrénicectomie* pratiquée le 7 mai. Nous nous trouvons en présence d'une forme unilatérale, mais nettement évolutive.

Considérations. — Action assez rapide des injections intraveineuses de citrate de soude qui n'ont été associées dans ce cas à aucune autre thérapeutique. Mais l'amélioration semble des plus passagères, car il s'agit ici d'une forme évolutive.

OBSERVATION XXVIII.

Anémie grave, cryptogénétique, surtout hémoglobinique. Lésions tuberculeuses discrètes et non évolutives. Traitement par la méthode de Whipple : Pas d'amélioration. Traitement par injections intraveineuses de citrate de soude (solution à 10 p. 100) : Pas d'amélioration.

C... (Jean), 33 ans, valet de chambre, salle 14, lit n° 3, service de M. le Professeur CARLES.

Entre à l'hôpital le 19 novembre 1929 pour toux avec expectoration et fatigue générale.

Histoire de la maladie. — Début de la maladie en juillet 1929. Commence à tousser. Peu de temps après : expectoration abondante; amaigrissement rapide.

Le 25 octobre, une analyse de crachats pratiquée indique la présence de B. K.

Examen du malade à l'entrée (19 novembre). — Signes d'épanchement pleural gauche.

Cœur légèrement déplacé à droite.

Ponction exploratrice et évacuatrice (on retire 500 grammes de liquide).

Examen du liquide pleural. Forte réaction leucocytaire polynucléée. Quelques cellules endothéliales. Pas de microbes à l'examen direct, en particulier pas de B. K.

Nouvel examen des crachats le 26 novembre 1929 : Recherches du B. K. négative.

T. A. (Pachon) : Mx, 12; Mn, 6; Io, 2,5.

L'épanchement régresse peu à peu.

Examen hématologique. — L'anémie est marquée; le facies est blanc, les conjonctives et les autres muqueuses sont complètement décolorées.

Examen du sang le 2 janvier 1930 :

Hématies, 3.860.000;

Leucocytes, 21.200;

Hémoglobine, 75 p. 100;

Valeur globulaire, 1.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 73 p. 100;

Eosinophiles, 1 p. 100;

Grands monos, 20 p. 100;

Moyens monos, 7 p. 100;

Quotient neutro-leucocytaire : 2,7.

Traitement. — 1° *Médication hépatique* : On décide de combattre l'anémie par la médication hépatique : Hépatrol, puis splenharmonie (mélange d'extrait d'hydroalcoolique de foie et de rate).

Ce traitement est commencé le 7 janvier.

L'examen du sang (sur lames) en cours de traitement indique une très légère amélioration.

Le 22 janvier : Anisocytose marquée (il y a de petites et de grosses hématies). Nombreuses hématies polychromatophiles. Très rares hématies granuleuses. Pas de réaction normoblastique.

Formulé leucocytaire :

Polynucléaire neutro, 6,9 p. 100;

Lymphocytes, 11 p. 100;

Moyens monos, 12 p. 100;

Grands monos (presque tous à noyau multilobé) 3 p. 100;

Eosinophiles, 3 p. 100;

Métamyélocyte, 1 p. 100;

Mastzellen, 1 p. 100.

Vingt jours après l'arrêt du traitement réparateur, une nouvelle numération donne les résultats suivants (22 février 1930) :

Taux de l'hémoglobine, 45 p. 100;

Globules rouges, 2.560.000;

Globules blancs, 12.000;

Valeur globulaire, un peu inférieure à 1.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 80 p. 100;

Grands monos, 12 p. 100;

Moyens monos, 6 p. 100;

Lymphocytes, 2 p. 100.

En résumé, aucune amélioration appréciable produite par cette médication.

Sur ces entrefaites, le malade est transféré au Sanatorium Xavier-Arnozan.

2° *Traitement citaté* : On décide d'essayer la médication citratée.

A ce moment l'anémie est extrême; la teinte des téguments est cireuse.

On fait une série d'injections intraveineuses (solution au 1/10°).

10 mars : 0 g. 50 de citrate.

13 mars : 0 gr. 50 de citrate.

18 mars : 1 gramme de citrate.

20 mars : 1 gramme de citrate.

4 avril : 1 gramme de citrate.

8 avril : 1 gramme de citrate.

12 avril : 1 gramme de citrate.

Aucune modification de la température au cours de ces injections, aucun choc.

Etat du malade après ce traitement. Cliniquement, aucune amélioration appréciable de l'anémie. Même teinte cireuse des téguments.

Numération le 15 avril 1930 :

Globules rouges, 2.780.000;

Globules blancs, 4.000;

Taux de l'hémoglobine, 35 p. 100.

Valeur globulaire très abaissée, 0,6.

L'examen du sang sur lames donne les renseignements suivants : Nombreux globulins. Anisocytose énorme, beaucoup plus marquée que la poïkilocytose; il y a de grandes et de petites hématies. Assez nombreuses hématies granulo-réticulo-filamenteuses. Polychromatophilie marquée. Présence de quelques éléments nucléés, de toutes tailles, il y a des normoblastes, des microblastes et des mégalo-blastes.

En ce qui concerne la formule leucocytaire : Pas de mononucléaires mais poussée de polynucléose avec myélocytose (méta-myélocytes en fer à cheval, en boudin). Présence de cellules originelles.

Tableau clinique après le traitement. — La température ne dépasse pas 37° 5.

Au point de vue pulmonaire, on ne trouve aucun signe de lésions en évolution; seules persistent des séquelles de l'épanchement pleural. Le cœur reste en dextrocardie.

Le foie paraît légèrement augmenté de volume et son bord inférieur est quelque peu douloureux.

La rate, sans être volumineuse, est accessible à la palpation au-dessous du rebord costal.

Il n'y a pas d'adénopathies ni de douleurs osseuses. A noter l'apparition d'un œdème assez discret mais généralisé, surtout marqué au niveau des membres inférieurs et de la face.

A l'examen des urines, aucune trace d'albumine.

L'anémie ne s'est pas modifiée sous l'influence du traitement citaté; le malade est toujours aussi pâle et l'asthénie aussi prononcée. L'appétit n'a pas été stimulé.

Les injections intraveineuses ne pouvant être renouvelées, on décide de remettre le malade au régime du foie de veau : ingestion quotidienne d'exhepa (chaque dose correspondant à 200 grammes de foie par jour).

Durée du traitement : un mois.

Pas d'amélioration sensible au point de vue clinique.

Examen du sang le 15 mai 1930 :

Taux de l'hémoglobine, 30 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro, 75 p. 100;

Lymphocytes, 11 p. 100;

Grands monos, 4 p. 100;

Métamyélocytes, 3 p. 100;

Grands monos à noyau multilobé, 5 p. 100;

Cellules originelles, 2 p. 100.

Pas d'hématie nucléée. Nombreux globulins. Anisocytose et polychromatophiles très marquées.

Considérations. — Echec de la médication citratée, comme d'ailleurs de la méthode de *Whipple*. A noter cependant une excitation manifeste de l'hématopoïèse consécutivement aux injections intraveineuses de citrate de soude (apparition de normoblastes). Il s'agit ici d'une anémie surtout hémoglobinique, où la valeur globulaire est considérablement diminuée. Dans ces formes pseudo-chlorotiques, le citrate de soude ne semble pas produire les heureux effets réalisés par lui dans les anémies globulaires.

Observations purement cliniques.

(Sans contrôle hématologique.)

OBSERVATION XXIX.

(Due à l'obligeance de M. le Docteur François LEURET.)

Chloro-anémie. Traitement par injections intraveineuses de citrate de soude (solution au 1/10^e). Amélioration.

Mlle M... (Lucienne), 26 ans.

Insuffisance pluriglandulaire. Dysménorrhée, anorexie mentale. Asthénie. Confinement volontaire dans une chambre sans air ni lumière.

Syndrome de chloro-anémie grave avec dyspnée d'effort; pâleur très accentuée de toutes les muqueuses.

Traitement. — Traitée par le citrate de soude intraveineux. Deux injections par semaine (1 gramme de citrate à chaque injection). Au total, 10 injections.

Au bout du traitement, recoloration rouge vif très nette des muqueuses. Disparition de la dyspnée. Amélioration des règles. Reprise de l'appétit. Gain pondéral de 2 kilos.

On cesse le traitement; l'amélioration persiste pendant quatre à cinq semaines. Au bout de ce temps, réapparition du syndrome chloro-anémique avec retour des mêmes symptômes fâcheux.

OBSERVATION XXX.

Anémie tuberculeuse. Tuberculose pulmonaire bilatérale évoluée, disséminée, infectante. Traitement par injections intraveineuses de citrate de soude (solution au 1/10^e). Amélioration.

L... (Marcel), 28 ans, entrée au Sanatorium Xavier-Arnoz à la date du 23 janvier 1930.

Histoire de la maladie. — Malade depuis deux ans (févr. 1928). A cette époque, grippe prolongée avec fléchissement de l'état général. Bacilloscopie négative en juillet 1928. Reprend son travail après un séjour de deux mois à la campagne. En décembre 1928, fistule anale; est hospitalisé à Saint-André, mais n'est pas opéré.

Recommence à travailler pendant tout le courant de l'année 1929. Amaigrissement considérable : passe de 57 kilos à 45 kilos.

En décembre 1929, nouvelle bacilloscopie négative.

Examen. — Au point de vue pulmonaire : forme nettement bilatérale, évoluée, disséminée, infectante.

Au point de vue état général: Ce dernier est très touché; anémie marquée; facies pâle, décoloration complète des conjonctives.

Température oscillant entre 37 et 39 degrés, généralement autour de 38 degrés.

Examen des divers appareils. — Anorexie complète.

Bruits du cœur: normaux, mais accélérés. Pas de souffle. Albuminurie très légère (0 g. 02 à l'entrée).

Larynx: décoloration du voile; infiltration de l'aryténoïde gauche.
Oreilles: otite cicatricielle bilatérale.

Traitement. — On décide de faire à ce malade des injections intraveineuses de citrate de soude, solution à 10 p. 100.

On fait une série de 15 injections (5 cc. pour les deux premières, 10 cc. pour les autres), injections espacées de cinq jours entre le 22 février et le 18 avril.

Au cours de ces injections, aucune réaction. La température n'est pas modifiée. Pas d'augmentation de poids, mais amélioration nette de l'état général et de l'anémie (constatations faites par M. le Docteur SECOUSSE et par M. BALANS, interne du service).

La recoloration des téguments commence à se manifester à partir de la quatrième ou de la cinquième injection et va en augmentant progressivement. Un examen d'urines pratiqué en cours de traitement indique seulement de faibles traces d'albumine.

Vers le 10 mai 1930, le malade pâlit de nouveau. On recommence une nouvelle série de traitement.

On ne peut donc parler dans ce cas que d'une amélioration passagère.

OBSERVATIONS COMPLÉMENTAIRES

Dans ces observations complémentaires, nous avons voulu préciser l'action particulière du citrate de soude en injections intraveineuses sur un certain nombre d'éléments. Ce n'est pas une étude complète de la question que nous envisageons ici, cela nous entraînerait trop loin; ce que nous demandons simplement à ces observations, c'est de nous fournir quelques renseignements susceptibles d'éclairer et de diriger notre thérapeutique.

Nous nous sommes, bien entendu, adressé chaque fois à des sujets qui ne pouvaient que bénéficier de la thérapeutique citratée.

1° Etudes des modifications apportées par les injections intraveineuses de citrate de soude sur la tension artérielle, les temps de saignement et de coagulation.

TECHNIQUE.

Tension artérielle. — La tension artérielle a été mesurée au moyen de l'oscillomètre du Professeur PACHON, muni du brassard de Gallavardin. Les prises ont été effectuées par nous-même, selon la technique habituelle, avant l'injection, quelquefois au cours de l'injection, et après l'injection, à des intervalles plus ou moins éloignés.

Temps de saignement et de coagulation. — Nous avons utilisé pour l'étude du *temps de saignement* le procédé de DUKE : on pratique avec un vaccino-style une piqûre suffisante au niveau du lobule de l'oreille; on aspire les gouttes sans essuyer ni tamponner sur une feuille de papier buvard de demi-minute en demi-minute. En appliquant ce procédé, le temps de saignement normal varie entre deux minutes et deux minutes et demie.

Pour la recherche du *temps de coagulation*, nous avons adopté le procédé indiqué par ACHARD et BINET à la Société de Biologie (10 nov. 1917): le lobule de l'oreille est enduit d'huile de vaseline; on pratique une piqûre au vaccino-style. La goutte est recueillie dans une petite cupule remplie d'huile de vaseline (nous avons été obligé, pour plus de commodité, de supprimer la boîte de Pétri remplie d'eau à 15 degrés qui entoure la cupule, dans le procédé de MM. ACHARD et BINET, mais nous nous sommes arrangé de manière à ce que la température à laquelle nous avons opéré fût toujours voisine de ce chiffre).

On note l'heure au moment où la goutte de sang tombe dans l'huile de vaseline. Toutes les minutes, on met au contact de ce sang un tube capillaire effilé. Tant que le sang est liquide, la colonne rouge s'élève dans le tube capillaire; quand le sang est coagulé, la colonne rouge ne se produit plus; la dilacé-

ration de la goutte montre alors qu'elle est solide, remplie de filaments de fibrine. Chez l'homme adulte normal, la coagulation par ce procédé se fait en dix à quatorze minutes.

OBSERVATION XXXI.

Injections de citrate de soude solution à 10 p. 100. Modifications apportées sur la tension artérielle, les temps de saignement et de coagulation et le nombre des globulins.

R... (Pierre), cérébro-sclérose. Service de M. le Professeur VERGER.

Le 8 octobre 1929 :

Tension artérielle avant toute injection de citrate: Mx, 16;

Mn, 9; Io, 2,5.

Temps de saignement: 2 minutes et demie.

Temps de coagulation: 13 minutes.

Peu de globulins.

Le 9 octobre: Injection de 15 cc. de la solution au 1/10°.

Le 10 octobre: Injection de 15 cc. de la solution au 1/10°.

Le 14 octobre: Injection de 15 cc. de la solution au 1/10°.

Le 15 octobre :

Temps de saignement: 2 minutes.

Temps de coagulation: 11 minutes.

Le 24 octobre 1929, à 8 h. 45 du matin :

T. A.: Mx, 16; Mn, 10; Io, 3,5.

Temps de saignement normal.

Temps de coagulation normal.

Globulins en nombre sensiblement normal.

A 9 heures: Injection de 15 cc. de citrate (solution au 1/10°).

A 16 heures (sept heures après l'injection) :

Temps de saignement: 3 minutes.

Temps de coagulation: 14 minutes.

T. A.: Mx, 16; Mn, 8,5; Io, 3.

Très légère diminution du nombre des globulins.

Considérations. — 1° Avec la solution au 1/10°, les temps de saignement et de coagulation nous paraissent très peu mo-

difiés (légère augmentation de ces temps dans les heures qui suivent l'injection).

2° Pas de modification appréciable de la tension artérielle.

3° Sept heures après l'injection, pas de modification appréciable du nombre des globulins. Plutôt une légère diminution.

OBSERVATION XXXII.

Injections intraveineuses de citrate de soude (solution à 10 p. 100).

Modifications apportées: sur la tension artérielle, sur le nombre des globulins.

B... (Marcel), 29 ans, hémiplegie gauche d'origine hypertensive pure.

Première série d'observations.

Le 13 décembre 1929, à 8 h. 45 du matin :

T. A.: Mx, 23; Mn, 13; Io, 2,5.

Globulins un peu diminués de nombre.

Injection de citrate de soude à 9 heures du matin: 10 cc. de la solution au 1/10°.

A 12 heures (trois heures après) : Frottis de sang :

Diminution nette des globulins.

A 16 heures (sept heures après): Frottis de sang :

Les globulins en nombre sensiblement normal.

T. A.: Mx, 21; Mn, 12; Io, 4.

Le 14 décembre, à 9 heures :

T. A.: Mx, 21; Mn, 12; Io, 2,5.

Deuxième série d'observations.

Le 29 décembre 1929, à 9 heures du matin :

T. A.: Mx, 24; Mn, 13; Io, 3.

On fait une injection intraveineuse de citrate : 15 cc. de la solution au 1/10°.

Le 29 décembre, à 16 heures :

T. A.: Mx, 22; Mn, 13; Io, 3.

Considérations. — 1° Avec les solutions de citrate de concentration intermédiaire (telles que la solution au 1/10°), nous

avons noté une diminution légère de la maxima et de la minima avec une petite élévation de l'indice oscillographique; cet effet d'ailleurs ne paraît pas durable, puisque, quelques jours après, les chiffres initiaux de la tension sont de nouveau atteints.

2° Dans les premières heures qui ont suivi l'injection, nous avons noté une diminution du nombre des globulins; au bout de sept heures, ce nombre était redevenu sensiblement normal.

OBSERVATION XXXIII.

Injections intraveineuses de citrate de soude (solution au 1/10°).

Modifications apportées sur la tension artérielle, le nombre des globulins.

L... (Edward), 32 ans, service de M. le Professeur VERGER.

Diagnostic: Hémiplegie gauche avec contracture par hypertension pure.

Première série d'observations.

Le 13 décembre 1929, à 8 h. 45 :

T. A.: Mx, 22; Mn, 13; Io, 3,5.

Examen du sang sur lames: Nombreux globulins.

A 9 heures: Injection de citrate de soude (10 cc. de la solution au 1/10°).

A 12 heures (trois heures après l'injection): Légère diminution du nombre des globulins.

A 16 heures (sept heures après l'injection): Globulins en nombre sensiblement normal. Apparition de quelques éosinophiles.

A 19 heures (avant le repas du soir) :

T. A.: Mx, 21; Mn, 13; Io, 3.

Le 14 décembre, à 9 heures (le lendemain) :

T. A.: Mx, 22; Mn, 12; Io, 2,5.

Deuxième série d'observations.

Le 17 décembre, à 9 heures du matin : Injection de 15 cc. de la solution de citrate de soude au 1/10°.

T. A.: Mx, 22; Mn, 12; Io, 3.

A 17 heures :

T.A.: Mx, 21; Mn, 13; Io, 2,5.

Le 18 décembre: Injection de 15 cc. de la solution au 1/10^e.

Le 19 décembre, à 9 heures :

T. A.: Mx, 21; Mn, 12; Io, 3,5.

Considérations. — Effet plutôt hypotenseur des injections intraveineuses de citrate de soude à 10 p. 100. Pas de modification appréciable de l'indice oscillométrique.

OBSERVATION XXXIV.

Citrate de soude à 3 p. 100. Modifications apportées sur les temps de saignement et de coagulation.

F... (Henri). Anémie légère. Salle 14, service de M. le Professeur CARLES.

Avant le traitement par les injections intraveineuses de citrate :

Temps de saignement : 1 minute 1/2.

Temps de coagulation : 7 minutes.

(Diminués sans doute en raison de l'anémie.)

On fait un traitement de 5 à 6 injections : Effet favorable (solution à 3 p. 100).

Après le traitement :

Temps de saignement : 3 minutes.

Temps de coagulation : 12 minutes.

Considérations. — Les temps de saignement et de coagulation sont allongés par rapport aux chiffres antérieurs, mais en eux-mêmes ils doivent être considérés comme sensiblement normaux.

OBSERVATION XXXV.

Solution de citrate à 3 p. 100. Modifications apportées sur le temps de coagulation et sur le nombre des globulins.

P... (Paul). Service de M. le Professeur VERGER.

Malade déjà étudié au point de vue du traitement de l'anémie.

Le malade est mis au chlorure de calcium pendant huit jours, aussi le temps de coagulation est-il très diminué.

Le 11 décembre, à 8 h. 30 :

Temps de coagulation très diminué : 3 minutes.

Peu de globulins.

A 9 heures : Injection de 50 cc. de la solution à 3 p. 100.

A 18 heures (dix heures après l'injection de citrate) :

Temps de coagulation : 13 minutes.

Peu de globulins.

Considérations. — Avec la solution à 3 p. 100, temps de coagulation augmenté. Pas de modification apparente du nombre des globulins.

OBSERVATION XXXVI.

Solution de citrate de soude au 1/10°. Modifications apportées sur le temps de coagulation.

M^{me} D..., Sanatorium Xavier-Arnozan.

Injection de 12cc. de la solution au 1/10°.

Le 10 mai 1930 : Temps de coagulation :

Avant l'injection : 10 minutes.

Deux minutes après l'injection : 10 minutes.

Dix minutes après l'injection : 8 minutes.

Aussitôt après l'injection, le sang s'écoule en gouttes beaucoup plus volumineuses.

Considérations. — Avec la solution au 1/10°, pas de modification appréciable du temps de coagulation.

OBSERVATION XXXVII.

Solution de citrate de soude au 1/10°. Modifications apportées sur la tension artérielle.

M^{me} F..., (Jeanne), Sanatorium Xavier-Arnozan.

Le 3 avril 1930 : Injection de 10cc. de la solution au 1/10° à 10 h. 30.

Tension artérielle :

Avant : Mx, 13; Mn, 8; Io, 2,5.

Pendant : Mx, 12,5; Mn, 7; Io, 2,5.

Après (dix minutes) : Mx, 5; Mn, 7; Io, 2.

Après (une heure) : Mx, 12; Mn, 8; Io, 2,5.

En somme, léger fléchissement de la maxima et de la minima.

Considérations. — Effet plutôt hypotenseur des injections de citrate de soude au 1/10^e.

OBSERVATION XXXVIII.

Injection intraveineuse de la solution au 1/10^e. Modifications apportées sur la tension artérielle.

Mme D..., Hôpital Saint-André.

Tension artérielle :

Avant l'injection : Mx, 12; Mn, 6; Io, 3.

Pendant l'injection : Mx, 11; Mn, 6; Io, 4.

Après l'injection (cinq minutes après) : Mx, 11; Mn, 6; Io, 3.

Au cours de l'injection, léger fléchissement de la maxima et élévation aussi légère de l'indice oscillométrique.

2^e Modifications apportées sur la rétractilité du caillot.

Technique habituelle. — Tube maintenu à la température moyenne de 15 degrés.

Dans ces conditions, les chiffres normaux de la rétractilité du caillot sont les suivantes :

Au bout d'une heure, début de la rétraction;

De quatre à six heures, rétraction très avancée;

De douze à dix-huit heures, rétraction complète.

OBSERVATION XXXIX.

Malade salle 13, lit n° 36, service de M. le Professeur VERGER.
Sujet en bonne santé.

Injection de citrate le 31 décembre, à 11 heures du matin (10 cc. de la solution au 1/10^e).

1^o Prise de sang avant l'injection.

2° Prise de sang quatre heures après l'injection (à ce moment un frottis de sang pratiqué indique une faible quantité de globulins).

Etude du caillot :

1° *Sang avant le citrate :*

Une heure après le prélèvement, début de rétraction.

Quatre heures après le prélèvement, rétraction notablement avancée.

Dix-huit heures après le prélèvement, complète.

2° *Sang après le citrate :*

Une heure après, rien.

Quatre heures après, début de rétraction.

Dix-huit heures après, complète.

Considérations. — En somme, le début de la rétraction est retardé; ce retard est dû vraisemblablement à la diminution de nombre des globulins.

OBSERVATION XL.

Malade lit n° 2, salle 15, service de M. le Professeur VERGER.

Injection intraveineuse de citrate le 29 décembre 1929 (10 cc. de la solution au 1/10°).

1° Prise de sang avant l'injection.

2° Prise de sang dans les minutes qui suivent l'injection.

Etude du caillot.

1° *Sang avant le citrate :*

Une heure après le prélèvement, rien.

Deux heures après, début de rétraction.

Sept heures, la rétraction est nettement avancée.

Vingt-quatre heures après, rétraction complète.

2° *Sang après le citrate :*

Cinq heures après le prélèvement, début de rétraction au niveau de la partie supérieure.

Vingt-deux heures après, rétraction incomplète portant uniquement sur la partie supérieure du caillot.

Considérations. — Rétraction incomplète en rapport vraisemblablement avec une diminution du nombre des globulins à la suite de l'injection de citrate.

3° Modifications apportées sur la résistance globulaire vis-à-vis des solutions hypotoniques.

Technique. — Nous avons effectué nos recherches en opérant sur les *hématies déplasmatisées*; le sang du malade est recueilli par ponction à l'aiguille dans un tube contenant du sérum oxalaté, dont la formule est la suivante :

Oxalate de potasse, 0 g. 28;

Chlorure de sodium, 0 g. 65;

Eau, 100 cc.

On centrifuge pendant dix minutes (pas trop vite pour ne pas traumatiser les hématies). On décante, on lave les globules en les mettant dans de l'eau saline à 7 p. 1.000. Ce sont ces hématies ainsi déplasmatisées et lavées que l'on va placer dans des solutions hypotoniques décroissantes.

On prépare d'abord une collection de 12 tubes contenant des solutions titrées :

On verse dans chacun de l'eau distillée au moyen d'une pipette à boule :

1 goutte pour le 1^{er} tube de gauche;

2 gouttes pour le 2^e;

3 gouttes pour le 3^e;

.....

.....

12 gouttes pour le 12^e.

On lave plusieurs fois cette pipette avec la solution chlorurée sodique à 7 p. 1.000 et on ajoute dans chaque tube ce sérum chloruré de façon que chaque tube contienne en tout 35 gouttes.

Dans le 1^{er} tube à gauche, 34 gouttes;

Dans le 2^e tube à gauche, 33 gouttes;

Dans le 3^e tube à gauche, 32 gouttes;

Dans le 4^e tube à gauche, 31 gouttes;

.....

.....

Dans le 12^e tube à gauche, 23 gouttes.

Cette technique (qui est celle indiquée par M. N. FIESSINGER) permet d'obtenir des solutions titrées :

Le 1^{er} tube contient 6,8 p. 1.000 de chlorure de sodium;

Le 2^e tube en contient 6,6 p. 1.000;

Le 3^e tube en contient 6,4 p. 1.000.

(Chiffre que l'on obtient en doublant le nombre de gouttes de la solution chlorurée sodique.)

On aspire alors avec une pipette sèche le culot de globules rouges du tube oxalaté et centrifugé et on répartit une goutte dans chaque tube.

On laisse ensuite déposer deux heures en portant à l'étuve.

Ces 12 tubes sont dits tubes d'épreuve, c'est-à-dire que l'hémolyse du sang normal ne doit pas s'y produire; elle peut à la rigueur commencer à se manifester dans le douzième. Pour étudier l'hémolyse complète, il faut alors faire une nouvelle série de 12 tubes, continuant la première (toujours à concentrations décroissantes de chlorure de sodium).

Solution chlorurée		Eau distillée
—		—
22 gouttes		13 gouttes
21 gouttes		14 gouttes
20 gouttes		15 gouttes
19 gouttes		16 gouttes
.....		

Normalement, le début de l'hémolyse (teinte jaune minima) doit se faire dans la solution 4,6 ou 4,4. L'hémolyse totale (teinte rouge maxima) dans la solution 3,4.

OBSERVATION XLI.

Mme A..., Sanatorium Xavier Arnozan.

12 avril 1930 : Pour nous rendre compte des modifications possibles de la résistance globulaire sous l'influence d'une injection intraveineuse de citrate, nous avons fait à la malade deux prises de sang : une avant l'injection de citrate et une autre dans l'heure qui a suivi cette injection.

1° *Avant le citrate.* — On prend au pli du coude 5 cc. de sang que l'on recueille dans un tube contenant le sérum oxalate.

En appliquant la technique précédemment décrite, nous obtenons les résultats suivants :

Début de l'hémolyse à 4,4;

L'hémolyse est complète à 3,4.

Elle s'échelonne régulièrement entre ces chiffres, que l'on doit considérer comme normaux.

2° *Après le citrate* (une heure après une injection intraveineuse de 10 cc. de la solution au 1/10^e). — Nous nous adressons aux solutions qui risquent le plus de modifier la résistance globulaire.

Début de l'hémolyse à 4,6;

L'hémolyse est complète à 3,2.

Ces chiffres sont aussi sensiblement normaux, et l'on peut dire que la résistance globulaire n'a pas subi de modifications appréciables du fait de l'injection citratée; cependant, aussi léger qu'il soit, nous sommes obligé de noter dans le deuxième cas, un allongement de la courbe d'hémolyse : l'hémolyse minima est un peu plus précoce et l'hémolyse maxima est un peu retardée. Le fait est probablement lié à une inégalité de résistance des hématies.

OBSERVATION XLII.

Mme D..., Sanatorium Xavier-Arnozan.

Le 10 mai 1930, deux prises de sang séparées par l'injection de 12 cc. de la solution de citrate à 1/10^e.

1° *Avant le citrate :*

L'hémolyse commence à 4,6;

L'hémolyse est complète à 3,4.

2° *Après le citrate* (quarante-cinq minutes environ après l'injection) :

Début de l'hémolyse 4,6;

L'hémolyse n'est complète qu'à 2,8.

Allongement notable de la courbe de l'hémolyse (hyper-résistance de certaines hématies).

3° *Après le citrate* (plusieurs jours après une série d'injections intraveineuses de citrate) :

Début de l'hémolyse 4,8;

L'hémolyse est complète à 3,2.

La courbe de l'hémolyse tend à revenir vers la normale.

4° Effets particuliers des solutions concentrées de citrate de soude en injection intraveineuse.

OBSERVATION XLIII.

Malade présentant des hémoptysies de cause indéterminée. Injections intraveineuses de citrate de soude à titre hémostatique (solution concentrée à 30 p. 100).

Mme D..., 42 ans. Sanatorium Xavier-Arnozan.

Le 26 mars 1930 : Tension artérielle : Mx, 10; Mn, 7; Io, 1/2.

Dans la journée du 26 et la matinée du 27 mars, la malade présente des hémoptysies importantes.

Le 27 au soir : Première injection intraveineuse de citrate à 30 p. 100; 10 cc. de cette solution (3 g. de citrate). Pas de choc. Cependant quelques réactions vaso-motrices au cours de l'injection; sensation d'angoisse, saveur spéciale au niveau de la bouche.

Quelques heures après, élévation de température à 38 degrés.

Le 29 mars, deuxième injection (3 g. de citrate).

Le 31 mars, troisième injection (3 g. de citrate).

Le 31 mars, l'injection est pratiquée à jeun, à 10 h. 15 du matin.

Le pouls et la tension artérielle sont mesurés avant l'injection, pendant et après. Voici les résultats obtenus :

Pouls :

Avant l'injection : 74;

Pendant l'injection : 64 (beaucoup plus faible);

Après l'injection : 76.

Tension artérielle :

Avant : Mx, 12; Mn, 7; Io, 2;

Pendant : Mx, 12,5; Mn, 9; Io, 3,5;

Après : Mx, 13; Mn, 9; Io, 2,5.

Le 2 avril : Quatrième injection (3 g. de citrate).

1° *Avant l'injection :*

Temps de saignement, 1 minute;

Temps de coagulation, 5 minutes.

(Ces temps de saignements sont déjà très diminués en raison du processus hémorragique.)

2° *Après injection* (quatre à cinq minutes après) :

Temps de saignement, 1/2 minute;

Temps de coagulation, 2 minutes.

Pas d'autre injection. Les hémoptysies diminuent d'abondance et, finalement, s'arrêtent.

Considérations. — 1° Au cours de chacune de ces injections, léger ralentissement du pouls correspondant à une petite élévation de la tension artérielle, ce qui justifie l'introduction d'un hypotenseur (chlorure de magnésium) dans la formule hémostatique de Renaud. Cette élévation de la tension artérielle semble d'ailleurs passagère.

2° Avec la solution à 30 p. 100, diminution très nette et immédiate des temps de saignement et de coagulation : il s'agit d'une solution nettement hémostatique.

*
* *

Nous avons délibérément laissé de côté un certain nombre de points intéressants : les modifications apportées par les injections intraveineuses de citrate de soude sur les constantes physiques du sérum, indice réfractométrique, viscosité, pH. Nous n'avons pas envisagé non plus l'étude de la fragilité leucocytaire qu'il eût été intéressant d'étudier parallèlement à la résistance des hématies. Un tel programme eût été vraiment trop vaste. Mais cette simple énumération suffit à nous faire comprendre la complexité de la question. Des notions de biochimie semblent indispensables pour résoudre le problème d'une façon complète.

*Vue d'ensemble des résultats de nos recherches cliniques
personnelles.*

A. — Observations de base.

Les divers types d'anémie que nous avons eu l'occasion de suivre et de traiter ont répondu d'une façon différente à notre thérapeutique.

1° Les anémies dites cryptogénétiques ont été influencées d'une façon nettement favorable par les injections intraveineuses de citrate de soude (puisque, sur les quatre cas que nous avons été appelé à traiter, nous avons observé deux améliorations notables et deux guérisons).

2° Les anémies posthémorragiques, d'ordre médical (petites hémorragies spontanées et répétées), ont été nettement améliorées. Bien entendu, le citrate n'a aucune action sur le processus hémorragique en lui-même; il ne peut qu'aider à la réparation sanguine, et il est nécessaire de lui adjoindre un autre traitement d'ordre étiologique. Si une intervention chirurgicale s'impose comme seul moyen de mettre fin à des hémorragies persistantes, les injections intraveineuses de citrate de soude semblent constituer une bonne préparation opératoire. Toutefois, il semble préférable d'employer des solutions suffisamment concentrées (au moins à 10 p. 100).

3° Les anémies d'origine infectieuse (rhumatismale, blennorrhagique, syphilitique) ont été irrégulièrement influencées par notre thérapeutique. Dans certains cas, cette dernière n'a produit aucune amélioration notable; dans d'autres, au contraire, les résultats obtenus sont nettement encourageants. Il est évident que les formes favorables sont plutôt celles où le processus infectieux est à peu près éteint et où seule persiste une anémie prononcée; les formes défavorables sont celles où l'infection générale continue d'évoluer concurremment avec l'anémie.

4° Nous avons séparé du groupe des anémies infectieuses

les anémies d'origine paludéenne dont l'étiologie parasitaire appelle quelques réserves en ce qui concerne notre thérapeutique. En aucun cas, le traitement de ces anémies par le citrate de soude ne saurait être comparé à la cure merveilleuse réalisée par les arsenicaux. D'autre part, nous avons insisté déjà sur la possibilité de mise en liberté d'hématozoaires dans le sang circulant à la suite d'injections intraveineuses de citrate. Ces faits ont été bien mis en évidence par NORMET, qui préfère réserver la thérapeutique citratée aux paludéens chroniques et conseille de l'associer toujours au traitement quinquique. C'est évidemment reconnaître le peu d'efficacité du médicament sur ce groupe d'anémies.

5° Les anémies leucémiques sont susceptibles d'être nettement influencées par la radiothérapie, à condition toutefois que cette dernière médication ne soit pas trop poussée. On ne saurait donc établir de comparaison entre ce mode de traitement susceptible d'agir sur le processus leucémique lui-même et le citrate de soude, dont l'emploi peut d'ailleurs se justifier au cours des périodes de repos, associé ou non au benzol.

6° Dans les anémies par insuffisance hépatique, nous avons des résultats favorables. Dans un cas d'anémie par insuffisance rénale, où la méthode de WHIPPLE avait échoué, le citrate de soude nous a permis d'obtenir une amélioration incontestable.

7° L'anémie néoplasique, type par excellence de l'anémie incurable, est cependant dans certains cas susceptible d'être influencée passagèrement par une thérapeutique citratée administrée d'une façon très prolongée. N'oublions pas que nous avons pu, par cette méthode, déclencher une réaction hémato-poïétique qui a permis à notre malade de supporter une première intervention chirurgicale.

8° Enfin, l'anémie tuberculeuse nous a paru, dans certaines formes favorables, réagir aux injections intraveineuses de citrate de soude. Il s'agit, certes, de formes avec tendance à la sclérose, mais il semble que cette thérapeutique soit susceptible de hâter le processus réparateur, en particulier d'amener

une modification plus rapide de la formule hémoleucocytaire dont on connaît la valeur au point de vue pronostic.

Dans les anémies traitées par nous avec succès, les modifications apportées par les injections intraveineuses de citrate de soude sur la formule sanguine ont été les suivantes :

GLOBULES ROUGES. — Augmentation régulière et progressive de nombre (aussi bien avec les solutions isotoniques qu'avec celles plus hypertoniques). Parfois, indices nets de réaction normoblastique, signature d'une poussée du côté de la série rouge.

TAUX DE L'HÉMOGLOBINE. — Elévation assez marquée dans certains cas, mais ne répondant pas toujours à l'augmentation globulaire.

FORMULE LEUCOCYTAIRE. — D'une façon générale, tendance au redressement progressif de cette formule dans le sens d'une évolution favorable du processus. Nous croyons cependant que, dans l'ensemble, le nombre des mononucléaires est considérablement augmenté et que l'éosinophilie est à peu près la règle à la suite des deux ou trois premières injections. On peut également noter l'apparition à ce moment de quelques cellules d'irritation.

GLOBULINS. — Paraissent diminués de nombre pendant les premières heures qui suivent l'injection; le retour à la normale semble se faire assez rapidement, et une augmentation progressive se manifeste au cours des injections répétées.

Cliniquement, les symptômes observés paraissent plus nets encore que les modifications hématologiques, et ceci tient à ce que nous assistons non seulement à une amélioration de l'état anémique du sujet (recoloration des téguments et des muqueuses), mais aussi à une transformation notable de l'état général. L'appétit est stimulé, la force musculaire est augmentée. Cela n'a rien d'étonnant d'ailleurs étant donnée l'action spéciale de l'ion sodium sur le système nerveux et sur la contraction musculaire.

B. — Observations complémentaires.

Dans nos observations complémentaires, nous nous sommes attaché à rechercher l'influence possible de ces injections sur un certain nombre d'éléments :

1° LE POULS. — Au cours d'une injection de 10 cc. de la solution courante au 1/10° (1 g. de citrate), le pouls ne subit que des variations minimales. Nous n'avons pas jugé nécessaire de donner ici le compte rendu de nos expériences à ce sujet.

Avec les solutions concentrées à 30 p. 100, il paraît y avoir quelques variations. Personnellement, dans le seul cas suivi par nous nous avons observé de la bradycardie au cours de l'injection.

2° LA TENSION ARTÉRIELLE. — Avec la solution au 1/10°, les variations paraissent peu considérables. Peut-être pourrait-on signaler une diminution légère de la maxima et de la minima avec une élévation de même ordre de l'indice oscillométrique.

L'injection des solutions concentrées à 30 p. 100 semble s'accompagner d'hypertension, d'ailleurs modérée, et Maurice RENAUD s'est basé sur ce fait pour associer toujours un hypotenseur au citrate de soude injecté dans ces conditions.

3° LA TEMPÉRATURE. — Là encore, grandes variations individuelles.

Chez les sujets apyrétiques, on peut dire que, d'une façon générale, l'injection intraveineuse de 1 gramme à 1 g. 50 de la solution au 1/10° ne provoque aucune élévation thermique, soit immédiate, soit plus tardive.

Chez les sujets fébriles, nous avons pu, dans deux cas, enregistrer à la suite de chaque injection de citrate une baisse assez notable de la température. Mais, dans la plupart des cas, la courbe de température paraissait totalement indépendante des injections.

Quant aux accidents d'élévation thermique accompagnés de frissons et de sueurs réalisant le tableau du choc hémoclasique,

ils paraissent plutôt rares, puisque nous ne les avons rencontrés que dans deux cas au cours de cette étude. Le taux de concentration de la solution ne peut pas être invoqué, puisque dans un cas nous avons utilisé la solution au 1/10^e et dans l'autre la solution à 3 p. 100, sensiblement voisine de l'istonie. Ces accidents se sont manifestés tardivement (au moins trois quarts d'heure après la fin de l'injection). Ils n'ont eu d'ailleurs aucune allure dramatique, n'ont nécessité aucune thérapeutique particulière et ont été d'assez courte durée.

4° LES TEMPS DE SAIGNEMENT ET DE COAGULATION. — Ces temps paraissent subir certaines modifications, en rapport avec la concentration de la solution injectée :

Avec les solutions concentrées, très nettement hypertoniques (à 30 p. 100), dans le seul cas étudié par nous : raccourcissement indiscutable de la durée du temps de saignement et du temps de coagulation.

Avec la solution à 10 p. 100, celle que nous avons le plus souvent employée : peu de modifications, légère augmentation dans certains cas, légère diminution dans d'autres, dans le cours des minutes qui suivent l'injection; mais de toutes façons, retour assez rapide à la normale.

Avec les solutions à 3 p. 100 ou à 5 p. 100 : augmentation assez marquée de ces deux temps dans les premières heures qui suivent l'injection, mais retour assez rapide à la normale.

Cette augmentation n'a d'ailleurs jamais été suivie d'accidents hémorragiques, même dans les cas où nous étions en droit de redouter ces complications.

5° LA RÉSISTANCE GLOBULAIRE. — Le nombre restreint d'observations que nous apportons ne nous permet pas d'apporter ici des conclusions fermes. Nous n'avons d'ailleurs envisagé qu'une partie de la question, celle qui concerne la résistance globulaire vis-à-vis des solutions hypotoniques. Il nous semble qu'aucune modification notable ne se produit consécutivement aux injections intraveineuses de citrate de soude (dans la mesure, bien entendu, où ce traitement a été pratiqué par nous).

Cependant, le sang recueilli pendant les minutes qui ont suivi l'injection d'une solution à 10 p. 100 nous a permis de mettre en évidence, sans augmentation ni diminution notable de la résistance globulaire, un allongement de la courbe de l'hémolyse, lié sans doute à une inégalité de résistance des hématies.

Nous avons, dans un certain nombre de cas, examiné systématiquement les urines de nos malades avant les injections de citrate et au cours de ces injections; nous n'avons jamais noté aucun signe d'insuffisance rénale; chez les sujets qui présentaient de l'albuminurie antérieurement à notre thérapeutique, le taux de l'albumine n'a subi aucune augmentation.

Certains auteurs (SALANT et WISE) se sont efforcés d'étudier le mécanisme de l'élimination du citrate de soude injecté dans le torrent circulatoire; ils ont établi que ce sel était rapidement transformé par oxydation, et ne l'ont retrouvé dans les urines que pour des doses injectées supérieures à 0 g. 50 par kilo de poids.

CHAPITRE V

CONSIDERATIONS D'ENSEMBLE ET CONCLUSIONS

Arrivé au terme de cette étude, si nous jetons un coup d'œil d'ensemble sur les renseignements que nous ont apportés l'expérimentation et la clinique, nous sommes obligé de conclure à une action nettement favorable des injections intraveineuses de citrate de soude sur les anémies. Reste l'interprétation des faits : on tend à admettre qu'il s'agit là d'une action morphogène en rapport avec une excitation des organes hématopoïétiques. Nous croyons devoir partager cette opinion, et les faits sur lesquels nous nous appuyons sont à la fois d'ordre expérimental et d'ordre clinique.

D'ordre expérimental : Augmentation régulière du nombre des hématies chez l'animal sain soumis à une série d'injections intraveineuses de citrate de soude; aspect tout à fait spécial de la moelle osseuse au point de vue macroscopique correspondant microscopiquement à une maturation plus avancée des cellules sanguines.

D'ordre clinique : Apparition dans le sang au cours du traitement citaté d'éléments d'origine médullaire, traduisant une reprise d'activité de l'hématopoïèse.

D'autre part, il paraît très vraisemblable que l'injection intraveineuse d'une solution de citrate de soude ne détermine pas d'altération notable des éléments figurés du sang (sauf peut-être en ce qui concerne les globules blancs), mais par contre est susceptible de produire des modifications des substances en dissolution dans le plasma; une expérience due à DOGLIOTTI montre que le sang citaté est capable d'acquérir les propriétés stimulantes du sérum. Des travaux récents semblent avoir

donné un substratum biochimique à cette hypothèse : dans l'action du citrate de sodium, il y a lieu de séparer l'ion sodium et le radical citrique (cette dissociation se produit effectivement au moment de la pénétration du citrate dans le milieu intérieur). Pour NORMET, l'ion sodium agirait sur le système nerveux par excitation spécifique du sympathique; ce serait le radical citrique qui présenterait une action morphogène (d'après l'auteur en effet cette action peut être obtenue aussi bien avec le citrate de magnésie et celui de manganèse qu'avec celui de sodium).

Tout ce que l'on peut dire, c'est que l'hématopoïèse paraît stimulée par une substance prenant naissance dans le plasma au moment de l'injection de la solution citratée. Il y aurait lieu, semble-t-il, de rapprocher cette influence exercée par le citrate de soude sur la moelle osseuse de l'action sur le même organe des sérums antitoxiques et, plus spécialement, des sérums animaux.

ROGER et JOSUÉ ont montré jadis que l'injection répétée de ces sérums était susceptible de provoquer au bout de vingt-quatre heures des réactions médullaires importantes. Le problème ne pourra être définitivement résolu que le jour où une connaissance plus étendue des phénomènes biochimiques nous permettra de suivre pour ainsi dire pas à pas le mécanisme de l'hématopoïèse.

Quant à la question de concentration de la solution de citrate employée, elle paraît jouer, d'après nous, un rôle presque négligeable, tout au moins chez l'homme; introduite dans l'organisme par voie intraveineuse, une solution hypertonique de quelques centimètres cubes doit vraisemblablement être ramenée très rapidement à l'isotonie.

Sans insister davantage sur ces considérations purement pathogéniques, nous formulerons ainsi *nos conclusions* :

I. — Les injections intraveineuses de citrate de soude constituent un mode de traitement rationnel des anémies. Elles ont été proposées dans ce but dès 1923 par NORMET.

II. — Elles paraissent agir en déterminant une excitation de l'hématopoïèse, excitation qui aboutit à une augmentation régulière et progressive du nombre des globules rouges et à une inversion de la formule leucocytaire dans le sens d'une évolution favorable du processus. Le taux de l'hémoglobine s'élève également, mais d'une façon plus inconstante.

III. — Un grand nombre d'anémies globulaires sont susceptibles d'être influencées par cette thérapeutique. Les meilleurs résultats ont été obtenus dans certaines anémies graves à type pernicieux. Par contre, les anémies hémoglobiniques (valeur globulaire diminuée) ne semblent pas justifiables de ce mode de traitement.

IV. — Dans certains cas favorables, la guérison peut être complète. Le plus souvent, il ne s'agit que d'améliorations passagères, quoique incontestables, avec relèvement de l'état général.

V. — Le citrate sera administré par voie intraveineuse sous la forme de solutions soit sensiblement isotoniques (à 5 p. 100), soit hypertoniques (à 10 p. 100). Nous préférons renoncer aux solutions hypotoniques et à celles dont le taux de concentration est trop élevé. La solution que nous avons utilisée le plus souvent a été celle à 10 p. 100, selon la formule :

Citrate de soude, 4 gramme;
Eau distillée, 10 cc.

VI. — On procédera par la méthode des injections à doses progressivement croissantes, de façon à ne jamais dépasser 4 g. 50 à chaque injection et à se tenir de préférence autour de 1 gramme. Ces injections seront espacées de trois à quatre jours; d'une façon générale, on pourra pratiquer deux injections par semaine (la pratique des injections quotidiennes nous a semblé donner des résultats moins favorables). On fera ainsi une *première série* de 7 à 8 injections, qui sera suivie, s'il y a lieu, d'une *deuxième série* après un court intervalle de repos.

VII. — Dans le cas d'insuccès, ne renoncer à la méthode qu'après avoir pratiqué un nombre suffisant d'injections. Faire au moins une série complète, et bien se rappeler que, dans certains cas, la réaction hématopoïétique peut ne se déclencher que tardivement.

VIII. — Le plus souvent, l'amélioration commence à se manifester à partir de la deuxième ou de la troisième injection; elle est appréciable à la fois cliniquement et hématologiquement. Tenir compte non seulement des numérations globulaires et du taux de l'hémoglobine, mais aussi de la formule hémoleucocytaire.

IX. — Pour éviter les accidents de choc, qui d'ailleurs sont rares, prendre un certain nombre de précautions :

- a) ne jamais employer de doses trop élevées de citrate;
- b) diminuer au besoin la concentration de la solution et injecter le liquide en deux fois, à quelques minutes d'intervalle;
- c) renoncer absolument à ce mode de traitement dans tous les cas où les injections intraveineuses ne semblent pas indiquées. Agir avec la plus grande prudence lorsqu'il s'agit de sujets profondément anémiés et surtout *intoxiqués*;
- d) injecter toujours avec une extrême lenteur, en ayant soin d'aspirer un peu de sang dans la seringue de façon à injecter un mélange de sang et de citrate plutôt qu'une solution pure.

Cette méthode présente de sérieux avantages : elle est simple, facilement réalisable, à la portée de tout praticien un peu rompu à la pratique des injections intraveineuses. Elle n'offre pas d'inconvénients sérieux; les diverses solutions que nous conseillons sont susceptibles d'être préparées extemporanément et sans aucune difficulté; les accidents de choc, plutôt rares, peuvent, dans une certaine mesure, être évités ou rame-

nés à un caractère de bénignité qui ne risque pas de décourager le malade.

En aucun cas le traitement ne sera complètement inutile, car même dans les cas où le syndrome anémique n'est pas modifié il y a toujours une légère amélioration de l'état général se traduisant par une reprise de l'appétit et une augmentation de la force musculaire.

Nouveau venu dans la médication actuelle, le citrate de soude voit chaque jour s'étendre son rayon d'action. De la connaissance complète de ses fonctions biologiques dépendra pour une large part son avenir thérapeutique.

Vu : *Le Doyen,*

C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER,

Le Président,

J. CARLES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Bordeaux, le 28 juin 1930.

Le Recteur de l'Académie.

F. DUMAS.

BIBLIOGRAPHIE

Le citrate de soude.

1. ACHARD et AYNAUD. — Action des anticoagulants sur les globulins. *Soc. de biol.*, 1908, I, p. 898 et p. 714.
— La survie des globulins hors de l'organisme. *Soc. de biol.*, 1908, II, p. 459.
— Action comparée de la peptone « in vivo » et « in vitro » sur les globulins. *Soc. de biol.*, 1908, II, p. 554.
2. ACHARD et BINET. — Mesure du temps de coagulation du sang. *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 10 nov. 1917.
3. ARTHUS. — De l'action anticoagulante du citrate de soude. *Soc. de biol.*, séance du 10 mai 1902.
4. BAEHR et ROSENTHAL. — Raccourcissement paradoxal du temps de coagulation après injection intraveineuse de citrate de soude. *Archiv. of. intern. Med.*, mai 1924, ou *Arch. des mal. du cœur*, 1925.
5. BERNHEIM. — Whole blood transfusion and citrated blood transfusion : possible differentiation of cases. *Journal of the American. Med. Associat.*, 23 juill. 1921.
6. BERSON (Jean). — Sur le traitement des hémorragies par le citrate de soude. — Thèse de Paris, 1927.
7. BLOCH (Marcel). — La coagulabilité sanguine. Mesure clinique. Thèse de Paris, 1914.
— Mesure de la coagulabilité sanguine. *Journ. méd. franç.*, janv. 1922.
8. BUSQUET et PACHON. — Action empêchante exercée par le citrate neutre de sodium vis-à-vis du chlorure de calcium dans le fonctionnement de l'appareil nerveux cardio-inhibiteur. *Soc. de biol.*, 1909, t. I, p. 247.

9. CHATON (de Besançon). — Contribution à l'étude des injections intraveineuses de sérum isotonique au citrate de soude. *Progrès méd.*, 5 juill. 1916.
10. CHAUFFARD et TROISIER. — Erythémie avec syndrome d'obstruction portale. *Soc. méd. des hôp.*, 7 mars 1913, p. 610-621.
11. CHEINISSE (L.). — Les injections intramusculaires de citrate de soude comme moyen hémostatique. *Presse méd.*, 14 oct. 1922.
 - Les indications respectives de la transfusion au citrate et de la transfusion de sang normal. *Presse méd.*, 25 févr. 1922.
 - Le citrate de soude dans le traitement des affections vasculaires. *Presse méd.*, 25 mars 1922.
12. CUNÉO. — Le traitement des hémorragies graves et des états de choc chez l'homme par le sérum citraté de Normet. *Bull. et mém. de la Soc. nation. de chir.*, séance du 12 juin 1929.
13. DAGORNE. — Sur l'action thérapeutique du citrate de soude dans les affections vasculaires. Thèse de Paris, 1924.
14. DEVRAIGNE et MAYER. — Traitement des hémorragies graves par les injections intraveineuses de sérum citraté. *Soc. d'obst. et de gyn.*, juill. 1929.
15. DRINKER et BRITTINGHAM. — The cause of the réactions following the transfusion of citrated blood. *Arch. of Intern. Med.*, 1919, XXIII, 2.
16. FIESSINGER (Ch.). — Les abus des injections intraveineuses. *Journ. des prat.*, 27 sept. 1924.
17. GENGOU. — Etude de l'action empêchante du citrate de soude sur l'hémolyse par le venin de cobra. *Soc. de biol.* 1907, p. 409;
 - Etude de l'action empêchante du citrate de soude sur l'hémolyse par le sérum d'anguille. *Soc. de biol.*, 1907, I, p. 736.
18. GIRAUD. — Recherches hématologiques sur la transfusion du sang citraté (technique de Jeanbrau). *Arch. de méd. et de pharm. milit.*, 1918.

19. GOIA et PÉTRI. — Contribution à l'étude de l'action hémostatique du citrate de sodium. *Paris méd.*, 20 août 1927.
20. GRATIA. — Quelques considérations théoriques sur la transfusion du sang. *Arch. méd. belges*, nov. 1917, n° 11, p. 1029.
21. GUYOT. — La transfusion sanguine (méthode de Jeanbrau-Hédon). *Journ. de méd. de Bordeaux*, mai 1918.
22. HÉDON. — Sur la transfusion des globules lavés et la transfusion du sang défibriné après les hémorragies. *Presse méd.*, 3 mars 1917.
 - Sur la transfusion du sang rendu incoagulable par le citrate de soude. *Presse méd.*, 19 juill. 1917.
 - Les gaz du sang et les échanges gazeux respiratoires après la transfusion du sang citraté. *Soc. de biol.*, 1918, p. 729.
 - Note complémentaire sur la transfusion du sang citraté. *Presse méd.*, 4 févr. 1918.
23. HÉDON et JEANBRAU. — La transfusion du sang au point de vue médical et chirurgical. *Journ. méd. franç.*, mai 1919.
 - Introduction biologique à l'étude de la transfusion du sang dans la thérapeutique des anémies. La question du sang citraté. Congrès franç. de méd., XX^e Session, Montpellier, 1929.
24. HURPY. — Le citrate de soude dans le traitement des varices, Thèse de Paris, 1926.
25. JEANBRAU. — Technique simple de transfusion du sang stabilisé par le citrate de soude. *Presse méd.*, 4 févr. 1918.
26. JOSUÉ et PARTURIER. — Recherches sur la viscosité du sang humain. *Soc. de biol.*, 1916, p. 371; *Ann. de méd.*, août 1916.
27. LAUNOY (L.). — A propos de l'étude histo-physiologique de l'autolyse aseptique du foie. Action inhibitrice du citrate de soude. *Soc. de biol.*, 1907, I, p. 173.
28. LEBEAU et COURTOIS. — Traité de pharmacie chimique, 1929, t. I, p. 771.
29. LERICHE (de Joigny). — Traitement médical du cancer par injections intraveineuses de citrate de soude associé au

chlorure de magnésium et au tartrate ferrico-potassique. *Union pharmaceutique*, 1926.

30. LEVISOHN. — Blood transfusion by the citrate method. *Surgery, Gynecology and Obstetric*, juill. 1915, p. 37-47.
- The importance of the proper dosage of sodium citrate in blood transfusion. *Ann. of Surgery*, nov. 1916, p. 649.
31. LYON (Gaston). — Le citrate de soude. *Bull. méd.*, 7 mars 1925.
32. MAURIAC et MOUREAU. — La fragilité leucocytaire; recherches cliniques et expérimentales. *Journ. méd. franç.*, juin 1920.
33. MOUREAU. — Recherches expérimentales sur la fragilité globulaire (méthode P. Mauriac et Cabouat). Thèse de Bordeaux, 1918-1919.
34. MICHON. — De l'emploi du citrate de soude comme hémostatique en chirurgie. *Lyon méd.*, 12 déc. 1926.
35. MOUZON (Jean). — Plaquettes du sang humain. Thèse de Paris, 1924.
36. NAGEOTTE (J.). — Action des métaux et de différents autres facteurs sur la dégénération des nerfs en survie. *Soc. de biol.*, 1910, II, p. 556.
37. NEUHOF et HIRSCHFELD. — The intramuscular administration of sodium citrate, a new method for the control of bleeding. *Annals of Surgery*, juill. 1922.
38. NORMET (Léon). — Hématologie expérimentale. Transformation du leucocyte en normoblaste. Origine et rôle morphogénétique du globulin. *Bull. Acad. de méd.*, 17 févr. et 24 févr. 1920, 23 déc. 1924.
- Traitement de l'anémie par les injections intraveineuses de citrate de soude. *Bull. Acad. de Méd.*, 27 déc. 1923.
- Les citrates en thérapeutique. *Presse méd.*, 10 janv. 1925.
- Le citrate de manganèse en thérapeutique. *Paris méd.*, 31 juill. 1926.
- Traitement des hémorragies expérimentales chez le chien par un sérum artificiel à base de citrate. *Comptes rendus Acad. des sciences*, 21 janv. 1929.
39. OTTEMBERG (R.). — L'effet du citrate de soude sur la coagu-

- lation du sang dans l'hémophilie. *Proc. Soc. exp. Biol. med. New-York*, 1916, 13, 104.
40. PANISSET et VERGE. — La toxicité du citrate de soude chez les animaux. *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, séance du 24 juin 1922.
- Etude expérimentale et clinique du citrate de soude chez les animaux. *Soc. de path. comp.*, janv. 1923.
41. PEYTON, ROUS et TURNER. — The préservation of living red blood cells « in vitro ». *Journ. of exper. medicine*, XXIII, févr. 1916.
42. RENAUD (Maurice). — Action du citrate de soude introduit à haute dose dans l'organisme. *Soc. méd. des hôp.*, 16 mai 1924; *Soc. méd. des hôp.*, 6 nov. 1923.
- L'arrêt des hémorragies par les injections intraveineuses de citrate de soude. *Bull. Acad. de Méd.*, séance du 11 mai 1926.
43. RENAUD et JUGE. — Sur l'action hémostatique du citrate de soude. *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, séance du 16 févr. 1924.
44. RICHET (Ch.), BRODIN et SAINT-GIRONS. — Influence des injections intraveineuses de liquides isotoniques sur la dilution du sang et sur le nombre des hématies qui peuvent être perdues dans les hémorragies. *Comptes rendus Acad. des sciences*, séance du 29 avril 1918.
- De la quantité de la masse de sang mesurée par le nombre des hématies. *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, t. XVIII, p. 8, 1919.
45. RIEUX. — Le traitement des anémies. *La Médecine*, juin 1925.
46. RIOUX. — L'anesthésie chirurgicale par les injections intraveineuses de chloral citraté. Thèse de Bordeaux, 1924.
47. ROGER et GARNIER. — Action des liquides isotoniques et des liquides iso-visqueux en injections intravasculaires. *Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol.*, n° 3, mai 1913.
48. ROSENTHAL (Georges). — L'erreur de l'opposition au citrate de soude dans la transfusion sanguine. *Bull. de la Soc. de thérap.*, séance du 8 avril 1923.

49. SABATTANI. — Mécanisme du rôle anticoagulant du citrate de soude. *Soc. de biol.*, mai 1902.
— Le calcium-ion dans la coagulation du sang. *Soc. de biol.*, séance du 14 juin 1902.
50. SALANT et WISE. — The action of sodium citrate and its decomposition in the body. *Journ. of Biological Chemistry*, 1916, XXVIII, 1, p. 27.
51. SCHWARTZ (Anselme). — Arrêt d'hémorragies utérines par le citrate de soude. *Bull. et mém. de la Société nation. de chir.*, 11 juin 1924.
52. TARDIEU. — Anémie splénique et splénomégalie tropicale en Annam. Congrès de méd. tropic. internat., Calcutta, 1927.
53. TROISIER (J.). — Les applications modernes du citrate de soude en thérapeutique. *Concours méd.*, 17 août 1924.
54. TROISIER et RAVINA. — Le citrate de soude en injections intra-veineuses dans la thrombo-artérite oblitérante avec gangrène. *Soc. méd. des hôp.*, séance du 9 mai 1924.
55. TZANCK (A.) et CHARRIER (J.). — Action comparée des sérums et de la transfusion sanguine dans le traitement des hémorragies. *Soc. de biol.*, séance du 6 juill. 1929.
56. TZOVARU et MAVRODIN. — Arrêt rapide des hémorragies génitales de la femme par des injections de solution concentrée de citrate de soude. *Presse méd.*, 10 août 1927.
57. UNGER. — L'action défavorable du citrate de soude employé pour la transfusion du sang. *Journ. of the Americ. Med. Associat.*, 31 déc. 1921.
58. VALASSOPOULO (d'Alexandrie). — Sur l'action hémolytique du citrate de soude. *Presse méd.*, 17 janv. 1923.

Les syndromes anémiques et les anémies expérimentales
(Phénylhydrazine et plomb).

1. AUBERTIN. — Réactions sanguines dans le saturnisme expérimental. *Arch. des mal. du cœur*, févr. 1908.
2. BOURRET. — Contribution à l'étude des hématies à granulations

basophiles dans le saturnisme expérimental. Thèse de Bordeaux, 1901.

3. CARLES (Jacques). — Les abcès de fixation dans le saturnisme. *Gaz. hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, 20 juin 1909.

— Traitement médicamenteux, physiothérapique, climatique et hydrologique des syndromes anémiques, *Congrès de Montpellier*, 1929.

4. CEDERBERG (Armas) (d'Helsingfors). — Recherches expérimentales des anémies protéotoxiques.

5. DUPÉRIÉ. — Contribution à l'étude de l'évolution de la formule hémoleucocytaire dans la tuberculose humaine. Son utilisation pour le pronostic. Thèse de Bordeaux, 1911.

6. EPPINGER et KLOTZ. — Le traitement de l'érythémie. *Münch. med. Wochens.*, 1919, n° 18.

7. HAYASHI KATARO. — L'anémie toxique expérimentale. *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, Paris, 1926, p. 653.

8. LÉVY (Marguerite). — La régénération du sang sous l'action de la lumière ultra-violette chez les animaux anémiés. *Strahlentherapie Berlin und Wien*, 1924.

9. RIES. — Sur la pathogénie et le traitement de l'anémie pernicieuse et infectieuse du cheval. *Rec. de méd. vétér.*, janv. 1908.

10. RIEUX. — Hématologie clinique. Dojn, 1924.

11. ROGER et JOSUÉ. — Influence des injections sous-cutanées de sérum normal et thérapeutique sur la moelle osseuse. *Soc. de biol.*, 10 avril 1897.

12. ROGER, WIDAL, TEISSIER. — Nouveau traité de médecine, t. IX. Masson, 1927.

13. SABRAZÈS. — Examen des neutrophiles du sang circulant; leur valeur nucléaire en rapport avec les autres globules blancs; indice nucléaire et quotient neutro-leucocytaire. *Arch. des mal. du cœur*, 1910.

— Le globule rouge à l'état pathologique. Les leucocytes à l'état pathologique. *Traité du sang*, Gilbert et Weinberg, Paris, 1913.

- Hématies à granulations basophiles. *Journ. méd. franç.*, nov. 1920.
- Signification pathologique des formes anormales des globules du sang. Congrès franç. de méd., XVI^e Session, Paris, 1922.
14. SABRAZÈS, BOURRET et LÉGER. — Les hématies à granulations basophiles dans le saturnisme expérimental et clinique. *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, n^o 6, nov. 1900.
15. VAQUEZ et MOUQUIN. — Traitement de l'érythémie par le chlorhydrate de phénylhydrazine. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, séance du 7 mai 1929; *Presse méd.*, 13 mai 1929.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	13
EXPOSÉ DU PLAN DE CE TRAVAIL	15
CHAPITRE PREMIER. — <i>Le citrate de soude en thérapeutique et son administration par voie intraveineuse</i>	16
CHAPITRE II. — <i>L'utilisation du citrate de soude en injections intraveineuses dans les anémies</i>	31
Recherches personnelles	41
CHAPITRE III. — <i>Expérimentation</i>	42
Première série d'expériences.....	42
Deuxième série d'expériences	52
Troisième série d'expériences.....	75
CHAPITRE IV. — <i>Observations cliniques</i>	81
Note préliminaire.....	81
Premier groupe : Anémies cryptogénétiques.....	86
Deuxième groupe : Anémies symptomatiques.....	103
Anémies posthémorragiques.....	103
Anémies d'origine infectieuse	111
Anémies d'origine paludéenne.....	123
Anémies au cours de certaines maladies du sang (anémies leucémiques).....	132
Anémies d'origine viscérale (insuffisance rénale ou hépatique).....	140
Anémie néoplasique.....	150
Anémies tuberculeuses.....	155
Observations purement cliniques.....	172
Observations complémentaires	174
Vue d'ensemble des résultats de nos recherches cliniques personnelles	188
CHAPITRE V. — <i>Considérations d'ensemble et conclusions</i>	194
BIBLIOGRAPHIE	199

